



Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 et 5-HT7 pour la tomographie par émission de positons

Julie Colomb

► To cite this version:

Julie Colomb. Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 et 5-HT7 pour la tomographie par émission de positons. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. <NNT : 2013LYO10173>. <tel-01297675>

HAL Id: tel-01297675

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01297675>

Submitted on 4 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
Ecole Doctorale de Chimie

DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie
(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 18 octobre 2013

Par **Julie COLOMB**

Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₆ et 5-HT₇ pour la tomographie par émission de positons

Jury composé de :

Professeur Jacques LEBRETON, Université de Nantes, Rapporteur

Professeur André LUXEN, Université de Liège, Rapporteur

Professeur Peter GOEKJIAN, Université Lyon 1, Président du Jury

Professeur Véronique GOUVERNEUR, University of Oxford, Examineur

Docteur Thierry BILLARD, Université Lyon 1, Directeur de thèse

Professeur Luc ZIMMER, Université Lyon 1, Co-directeur de thèse

Je dédie cette thèse à ma grand-mère, Mine, qui aura juste eu le temps de me voir devenir docteur.

Remerciements

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés à l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, au sein de l'équipe SURCOOF. Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Dr. Thierry Billard, pour son accueil et son encadrement au cours de ces 3 années. La liberté que j'ai pu avoir au laboratoire a été très appréciable et m'a permis de mener mon projet de thèse tel que je le souhaitais. Je le remercie aussi pour toutes les explications et discussions que l'on a pu avoir notamment en radiochimie et biologie où j'ai pu acquérir de nouvelles connaissances. Je tiens aussi à remercier le Pr. Luc Zimmer, qui a co-encadré ma thèse, ainsi que Guillaume Becker qui a effectué toutes les expériences d'autoradiographie et de TEP.

Je remercie les rapporteurs, le Pr. Jacques Lebreton (Université de Nantes) et le Pr. André Luxen (Université de Liège), d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour les conseils et les remarques constructives qu'ils ont pu apporter. Je remercie également le Pr. Véronique Gouverneur (University of Oxford) d'avoir accepté le rôle d'examineur et le Pr. Peter Goekjian d'avoir été président du jury.

Je souhaite aussi remercier tous les étudiants du SURCOOF (actuels ou passés), que ce soit au 3^{ème} ou 4^{ème} étage, et ceux de l'ICBMS (habitués du repas du midi, des pauses café, du Supr'M...) qui ont partagé avec moi ces 3 années.

Au SURCOOF, merci à Bogdan « l'Ukrainien » pour ses discussions culinaires le midi, à Ludo pour ses mauvaises blagues et Damien pour sa bière maison. Merci à Sophie désormais habituée aux pauses café et au Supr'M, à Seb mon compagnon de dernière année qui m'aura fait découvrir « a m'en donné » un nouveau langage, et aux stagiaires de M2 Sarah, Francois « le shimmeur fou » et surtout à Elsa, alias Fitucc, pour ses chorégraphies légendaires au labo et les nombreux délires qu'on a pu avoir.

Plus généralement à l'ICBMS, un grand merci à Mathieu « Wikirouquin » pour m'avoir intégré au sein de A Sec ! à Catoo la COSMO B**** pour sa franchise, à Francois « Mr Mime » toujours partant pour sortir, Anne-So « la baronne » pour ses débats enflammés le midi, Nico « Denver » toujours sur son skate, ainsi que Rémi, Gildas, Pento, Vinh, Arnaud, Marco, et j'en oublie, pour leur présence à l'ICBMS et en dehors.

Je tiens aussi à remercier toute la team A Sec ! pour m'avoir permis de passer de bons lundis soirs au Kellys (même si ma contribution au succès de l'équipe a été très limitée...) et de très bonnes soirées tout au long de ma thèse : Fanny, Mathieu, Jerem, Nessim, Naoual, Benjamin, Greg : Merci !

Je remercie aussi toute mon équipe de foot de l'Eveil de Lyon avec qui j'ai passé et je continue de passer de très bons moments au foot et à l'apéro ! Cela m'a permis d'oublier les difficultés de la thèse et surtout de faire de très belles rencontres. Je remercie plus particulièrement Elsa « Marine », Leslie et Jess « les reines de la faulade », Marion « Système C », Samira « Roulette » et Amélie « la blonde », « la dream team de l'apéro ».

Un remerciement plus particulier à Marjo et Clélia, ex-clermontoises (ENSCCF en force !) devenues lyonnaises elles aussi, qui ont toujours été là pour moi pendant ces trois années et avec qui j'ai partagé de nombreux cinés, bars à jeux, restos, bars et autres soirées.

Et pour finir un grand merci à toute ma famille pour avoir toujours été là pour moi et m'avoir poussé à arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je n'y serai pas arrivée sans eux.

Merci à tous.

Sommaire

Abréviations	11
Introduction générale.....	15
Chapitre 1. Introduction	17
1.1. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT ₆ et 5-HT ₇ et leurs fonctions biologiques	18
1.1.1. La sérotonine et les récepteurs sérotoninergiques.....	18
1.1.2. Le récepteur 5-HT ₆	20
1.1.3. Le récepteur 5-HT ₇	23
1.2. Mise au point de radioligands des récepteurs 5-HT ₆ et 5-HT ₇	25
1.2.1. Passage de la barrière hématoencéphalique et lipophilie	26
1.2.2. Tests d'affinité : K _i et K _b	26
1.3. Radiochimie et fluor 18	27
1.3.1. Radioactivité et notions de radiochimie.....	28
1.3.2. Fluor 18 et méthodes d'introduction	29
1.4. De la production du fluor 18 à l'imagerie TEP.....	36
1.4.1. Production du fluor 18 par un cyclotron	36
1.4.2. Radiosynthèse	37
1.4.3. Autoradiographie <i>in vitro</i>	39
1.4.4. Tomographie par émission de positons	39
Chapitre 2. Synthèse de radioligands des récepteurs 5-HT₇.....	41
2.1. Bibliographie et ligands envisagés	42
2.1.1. Agonistes	42
2.1.2. Antagonistes	44
2.1.3. Radioligands	47
2.1.4. Ligands envisagés	48
2.2. Synthèse des ligands	50
2.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun II-1	51
2.2.2. Synthèse de ligands de type pipéridine : F3P3.....	53
2.2.3. Synthèse de ligands de type arylpipérazine : F3MP, F3CP	54
2.2.4. Synthèse de ligands de type pyridylpipérazine : F3PP	55
2.2.5. Affinité, sélectivité et lipophilie.....	56
2.2.6. Radiomarquage, évaluation biologique et imagerie TEP	57
2.3. Conclusion sur les radioligands du récepteur 5-HT ₇	61

2.4.	Partie expérimentale	63
2.4.1.	Généralités	63
2.4.2.	Partie expérimentale	65
Chapitre 3.	Synthèse de radioligands des récepteurs 5-HT₆.....	87
3.1.	Bibliographie.....	88
3.1.1.	Agonistes	88
3.1.2.	Antagonistes	89
3.1.3.	Radioligands	92
3.2.	Synthèse de ligands de type quinoline.....	94
3.2.1.	Synthèse des analogues du GSK215083 : 2FQ1P et 4FQ1P.....	94
3.2.2.	Synthèse des analogues du type sulfonamide : 2FNQ1P et 4FNQ1P.....	106
3.2.3.	Synthèse du 4FQ1PO	111
3.2.4.	Synthèse du 4FQ1P5.....	112
3.2.5.	Synthèse des analogues bis-sulfonylés et bis-sulfonamides.....	113
3.2.6.	Conclusion sur les ligands de type quinoline	115
3.3.	Synthèse de ligands de type pyridine.....	116
3.3.1.	Synthèse des pyridines 2,5 disubstituées : 4FP1P et 2FP1P.....	117
3.3.2.	Synthèse des pyridines homologuées d'un carbone : 4FPB1P et 2FPB1P	119
3.3.3.	Conclusion sur les ligands de type pyridine	121
3.4.	Synthèse de ligands de type benzoxazole	121
3.4.1.	Formation du noyau benzoxazole	122
3.4.2.	Synthèse des ligands sulfonamides	123
3.4.3.	Synthèse de ligands de type sulfone	124
3.4.4.	Couplage de sulfinates	126
3.4.5.	Conclusion sur les ligands de type benzoxazole.....	127
3.4.6.	Radiomarquage, évaluation biologique et imagerie TEP	128
3.5.	Conclusion sur les radioligands du récepteur 5-HT ₆	131
3.6.	Partie expérimentale	132
3.6.1.	Ligands de type quinoline.....	132
3.6.2.	Ligands de type pyridine.....	179
3.6.3.	Ligands de type benzoxazole.....	195
Chapitre 4.	Couplage désulfonylant d'arylsulfinates avec des hétéroaromatiques halogénés ..	209
4.1.	Bibliographie.....	210
4.1.1.	Formation de biarylsulfone par catalyse métallique.....	210

4.1.2.	Première désulfonylation par catalyse au palladium	210
4.1.3.	Couplage désulfonylant à partir de chlorures de sulfonyle	211
4.1.4.	Essor des couplages désulfonylants par catalyse au palladium	211
4.1.5.	Couplage désulfonylant avec des halogéno-aromatiques	212
4.1.6.	Proposition de mécanisme	213
4.2.	Optimisation du couplage désulfonylant sur la 8-chloro-3-iodoquinoline	214
4.2.1.	Etude du catalyseur de transfert de phase	215
4.2.2.	Etude de la base	216
4.2.3.	Etude du ligand.....	216
4.2.4.	Influence du solvant et de la température.....	217
4.3.	Exemplification sur d'autres substrats	219
4.3.1.	Influence du sulfinate	219
4.3.2.	Influence du groupement partant.....	220
4.3.3.	Etudes de pyridines	220
4.3.4.	Exemplification sur des quinolines substituées	222
4.3.5.	Autres hétérocycles azotés.....	224
4.3.6.	Autres substrats.....	224
4.4.	Conclusion	225
4.5.	Partie expérimentale	226
Chapitre 5.	Radiomarquage au fluor 18 par catalyse au palladium.....	245
5.1.	Bibliographie.....	246
5.1.1.	Formation de liaison C-X palladocatalysée.....	246
5.1.2.	Fluoration électrophile palladoassistée à partir d'un fluorure et application au radiomarquage	248
5.1.3.	Fluoration nucléophile palladocatalysée.....	250
5.1.4.	Fluoration nucléophile palladocatalysée avec ¹⁸ F	258
5.2.	Méthodologie de synthèse sur le naphtyltriflate.....	261
5.2.1.	Adaptation des conditions développées par Buchwald	261
5.2.2.	Optimisation des conditions de réaction	263
5.3.	Conclusion	267
Conclusion générale	269	
Bibliographie intégrale	271	

Abréviations

°C : degré Celsius

$[\alpha]_D^{20^\circ C}$: pouvoir rotatoire spécifique à 20°C, à une concentration donnée

Å : Angström

δ : déplacement chimique exprimé en ppm

3D : 3 dimensions

5-HT : 5-hydroxytryptamine, sérotonine

Ac : acétyle

Ala : alanine

APTS : acide paratoluènesulfonique

AR : groupement hydrophobe aromatique

Ar : aryle

ARNm : acide ribonucléique messenger

Asn : asparagine

Asp : aspartate

BHE : barrière hémato-encéphalique

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

Boc : tert-butoxycarbonyle

Bn : benzyle

Bq : Becquerel

Bu : butyle

CCM : chromatographie sur couche mince

Ci : Curie

ClickPhos : 4-(diphénylphosphino)-1,5-diphényl-1*H*-1,2,3-triazole

CNRS : centre national de la recherche scientifique

COD : 1,5-cyclooxadiène

CyclohexylJohnPhos : (2-Biphényl)dicyclohexylphosphine

Cys : cystéine

d : doublet

D₂ : récepteur 2 de la dopamine

DavePhos : 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényle

DIBALH : hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMEDA : *N,N'*-diméthyléthylènediamine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMSO-d6 : diméthylsulfoxyde deutéré

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

EC₅₀ : *half maximal effective concentration*, concentration efficace médiane

EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

Env. : environ

Et : éthyle

FDG : fluorodésoxyglucose

Fluoro-L-DOPA : chlorhydrate de 2-fluoro-5-hydroxyl-L-tyrosine

F-TEDA : *N*-chlorométhyl-*N'*-fluorotriéthylènediammonium bis(tétrafluoroborate), Selectfluor®

g : gramme

GABA : acide γ-aminobutyrique

GSK : Glaxo Smith Kline

h : heure

HBA : *hydrogen bond acceptor*, groupement accepteur de liaison hydrogène

HFIP : hexafluoroisopropanol

HetAr : hétéroatome

HOBt : hydroxybenzotriazole

HPLC : *high-performance liquid chromatography*, chromatographie en phase liquide à haute performance

HYD : groupement hydrophobe

Hz : Hertz

IC₅₀ : *half maximal inhibitory concentration*, concentration inhibitrice médiane

***i*Pr** : *iso*-propyle

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IUPAC : *international union of pure and applied chemistry*

K[2.2.2] : 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane

K_b : affinité (mesure fonctionnelle)

keV : kilo electron-Volt

K_i : affinité (mesure de liaison)

kJ/mol : kiloJoule par mole

Log D : lipophilie

M (concentration) : molarité

m- : méta

m : multiplet

mCPBA : acide méta-chloroperbenzoïque

Me : méthyle

min : minute

mL : millilitre

mm : millimètre

MMPP : magnésium monoperoxyphthalate hexahydraté

mol : mole

Mor-DalPhos : di(1-adamantyl)-2-morpholinophénylphosphine

MPPF : 2'-méthoxyphényl-(*N*-2'-pyridinyl)-*p*-fluoro-benzamidoéthylpipérazine

MW : *microwave*, micro-onde

NBS : *N*-bromosuccinimide

NIS : *N*-iodosuccinimide

NMO : *N*-méthylmorpholine-*N*-oxide

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

o- : *ortho*

p- : *para*

PCR : *polymerase chain reaction*, réaction en chaîne par polymérase

Pd₂dba₃ : tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)

Ph : phényle

Phe : phénylalanine

PI : groupement positivement ionisable

PPFA : (*Rp*)-1-[(1*S*)-(1-diméthylaminoéthyl)]-2-(diphénylphosphino)ferrocène

ppm : partie par million

PTC : *phase transfert catalyst*, catalyseur de transfert de phase

Py : pyridine

q : quadruplet

RCY : *radiochemical yield*, rendement radiochimique

RMN : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

se : singulet élargi

Ser : sérine

S_NAr : substitution nucléophile aromatique

SNC : système nerveux central

t : triplet

TA : température ambiante

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

tBu : *tert*-butyle

tBuBrettPhos : 2-(di-*tert*-butylphosphino)-2',4',6'- triisopropyl-3,6-diméthoxy-1,1'-biphényl

JohnPhos : (2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine

Teb : température d'ébullition

TEP : tomographie par émission de positons

Tf : trifluorométhane sulfonyle

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS (RMN) : tétraméthylsilane

TMS (groupement) : triméthylsilyle

Ts : tosyle

UV : ultraviolet

Val : valine

XantPhos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction générale

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie métabolique peu invasive permettant chez l'homme et l'animal une approche directe du fonctionnement physiologique de l'organisme. Cet outil est notamment utilisé lors de recherches physiologiques, physiopathologiques et pharmacothérapeutiques, ainsi qu'en diagnostic médical de certaines pathologies telles que le cancer ou la maladie de Parkinson.

La découverte récente des récepteurs de la sérotonine 5-HT₆ et 5-HT₇ ainsi que la recherche active d'outils diagnostiques fiables pour détecter différentes pathologies cérébrales et neurodégénératives associées à ces récepteurs (telles que la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer), ont amené à développer des radioligands de ces deux récepteurs. Il sera ainsi possible d'étudier les fonctions de ces récepteurs et d'aboutir à plus long terme à la mise au point d'un outil diagnostique fiable de certaines pathologies cérébrales.

Le premier chapitre de ce manuscrit sera focalisé sur les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇, et les processus à l'interface de la radiochimie et de la biologie permettant d'aboutir à l'imagerie médicale TEP.

Les deuxième et troisième chapitres seront consacrés à la synthèse de radioligands respectivement des récepteurs 5-HT₇ et 5-HT₆ ainsi qu'à leur évaluation biologique par autoradiographie ainsi qu'en imagerie TEP sur le modèle du rat et du chat.

Les quatrième et cinquième chapitres concerneront l'étude et la méthodologie de réactions palladocatalysées. Le premier décrira des couplages carbone-carbone entre deux noyaux aromatiques par désulfonylation lors de couplage d'arylsulfinate. Le second concernera des tentatives d'extrapolation de la fluoration palladocatalysée d'aromatiques développé par Buchwald à la ¹⁸F-fluoruration d'aromatiques en radiochimie, donnant ainsi accès à de nouveaux radioligands, non-synthétisables par les méthodes actuelles de ¹⁸F-fluoruration.

Chapitre 1. Introduction

1.1. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₆ et 5-HT₇ et leurs fonctions biologiques

1.1.1. La sérotonine et les récepteurs sérotoninergiques

Les neurotransmetteurs sont des messagers chimiques qui assurent la transmission d'informations d'un neurone à un autre, au niveau des synapses (Figure 1). La molécule libérée par le neurone présynaptique lors d'une stimulation va se fixer sur un récepteur du neurone postsynaptique, ce qui permet la transmission de l'influx nerveux.

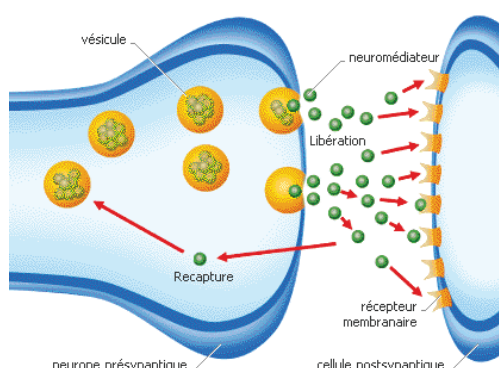


Figure 1 : La transmission synaptique

La sérotonine est un neuromédiateur important du système nerveux central (Figure 2). Les neurones sérotoninergiques sont largement distribués et sont impliqués dans la modulation de nombreuses fonctions physiologiques telles que l'appétit, le sommeil et le comportement sexuel. De plus la sérotonine joue un rôle dans la douleur, le comportement social et l'humeur.

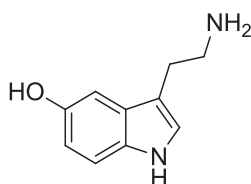


Figure 2 : La sérotonine

Des études ont montré que la variété des réponses pharmacologiques et physiologiques vis-à-vis de la sérotonine provient de la diversité de ses récepteurs. Le clonage moléculaire¹ a confirmé l'existence de 14 sous-types différents, chacun encodés par différents gènes. Ces différents

¹ J. R. Raymond, Y. V. Mukhin, A. Gelasco, J. Turner, G. Collinsworth, T. W. Gettys, J.S. Grewal, M.N. Garnovskaya, *Pharmacol. Ther.*, **2001**, 92, 179

récepteurs sont divisés en 7 familles, désignés de 5-HT₁ à 5-HT₇, basées sur la pharmacologie, les séquences d'acides aminés et l'organisation des gènes. Excepté le récepteur 5-HT₃², récepteur canal à perméabilité cationique, tous les récepteurs de la sérotonine sont des récepteurs couplés aux protéines G (Tableau 1).

	Localisation principale	Fonctions et applications thérapeutiques
5-HT_{1A}	Hippocampe, cortex, amygdales, septum, noyau du Raphé	Dépression, anxiété, schizophrénie, maladie de Parkinson
5-HT_{1B}	Noyaux gris centraux, striatum, cortex frontal	Périphérique : contraction des artères, fonctionnement des cellules immunocompétentes Cérébral : anxiété, désordres moteurs, appétit, activité sexuelle, agressivité/impulsivité, contrôle de la libération d'autres neurotransmetteurs
5-HT_{1D}	Noyau du Raphé dorsal, cœur	Nociception, migraine, dépression, anxiété
5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}	Hippocampe, claustrum caudé	Non déterminé
5-HT_{2A}	Tissus centraux (cortex, claustrum, noyaux gris centraux) et périphériques	Vasomotricité, troubles du sommeil, nociception, activité sexuelle, activité motrice, hallucination, anxiété, dépression, épilepsie
5-HT_{2B}	Cervelet, septum latéral, hypothalamus, amygdales, cœur, foie	Migraine, muscle lisse du tractus gastro-intestinal
5-HT_{2C}	SNC, plexus choroïde	Anxiété, comportement sexuel, régulation de l'appétit, obésité
5-HT₃	Hippocampe, noyaux moteurs dorsaux, tractus solitaire, neurones des ganglions autonomes, neurones du système sensoriel	Nausée, vomissement, motilité gastro-intestinale, système cardiovasculaire
5-HT₄	Muscle lisse du système vasculaire	Pathologies intestinales
5-HT_{5A} et 5-HT_{5B}	Cortex, hippocampe, cervelet, bulbe olfactif	Rythme circadien, dépression, troubles du sommeil

² A.J. Thompson, S.C.R. Lummis, *Curr. Pharm. Des.*, **2006**, 12, 3615

5-HT₆	Tubercule olfactif, striatum, noyau accumbens, hippocampe, cortex	Mémoire, apprentissage, cognition, psychose, régulation de l'appétit, obésité
5-HT₇	Cortex, hippocampe, thalamus, hypothalamus, amygdales	Thermorégulation, rythme circadien, troubles du sommeil, dépression, schizophrénie, régulation de l'humeur

Tableau 1 : Localisation, Fonctions et applications thérapeutiques des récepteurs de la sérotonine

La diversité de leurs fonctions fait des récepteurs sérotoninergiques d'excellentes cibles pour de nombreux agents thérapeutiques tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anxiolytiques et les antimigraineux.

En effet l'importance pharmaco-économiques des médicaments du système sérotoninergique est majeure. Des molécules interagissant avec le système sérotoninergique sont utilisées dans différentes pathologies : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme le Prozac® (fluoxétine) dans les syndromes dépressifs, le Zypreca® (olanzapine) et l'Abilify® (aripiprazole) comme antipsychotiques, le méthylsergide comme antimigraineux (5-HT₂) et le Zhopren® (odansétron) comme antiémétique (5-HT₃).

1.1.2. Le récepteur 5-HT₆

En 1993, à l'aide de la technique PCR (*Polymerase Chain Reaction*) employée sur un récepteur couplé aux protéines G provenant du rat, ce récepteur a pu être identifié pour la première fois comme le récepteur 5-HT₆³, laissant apparaître un haut degré d'homologie avec les récepteurs sérotoninergiques précédemment découverts (Figure 3). Le séquençage d'un clone du récepteur 5-HT₆ provenant du rat a permis d'identifier sa structure : composée de 1311 paires de bases codant pour une protéine de 438 acides aminés possédant 7 domaines transmembranaires. Un haut degré d'homologie de 89 % entre les récepteurs humains et ceux du rat a été montré, contrairement aux autres récepteurs sérotoninergiques⁴.

³ F.J. Monsma, Jr, Y. Shen, R.P. Ward, M.W. Hamblin, D.R. Sibley, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320

⁴ R.A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2795

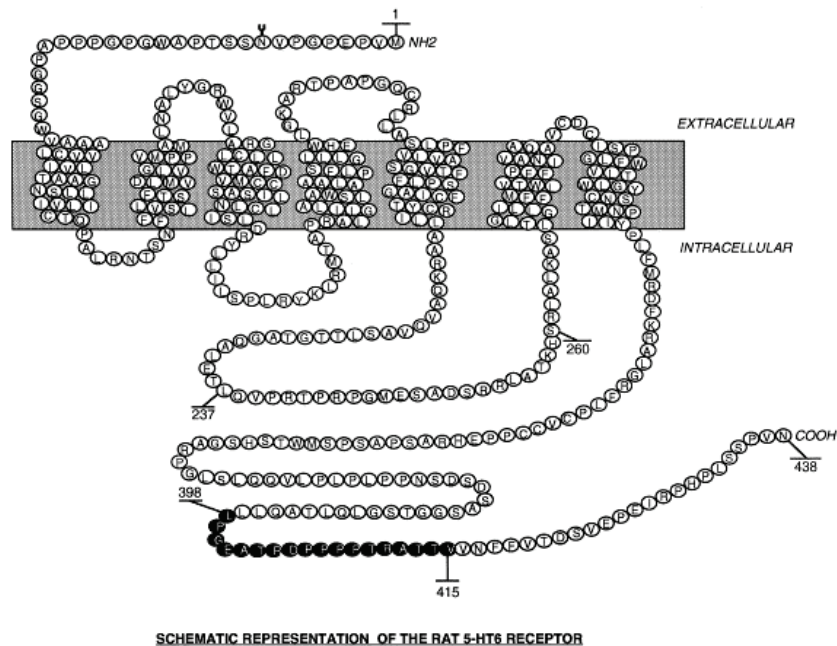


Figure 3 : Le récepteur 5-HT₆⁵

Ce récepteur a la particularité de se trouver exclusivement dans le système nerveux central et présente une expression importante dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif et les aires limbiques (hippocampe, hypothalamus) et corticales (Figure 4).⁶ Son abondance dans ces deux dernières régions laisse supposer qu'il joue un rôle dans des fonctions telles que le contrôle de la motricité, l'émotivité, la cognition et la mémoire, et pourrait donc avoir une influence sur certains symptômes liés à des maladies neurodégénératives telles que la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer.

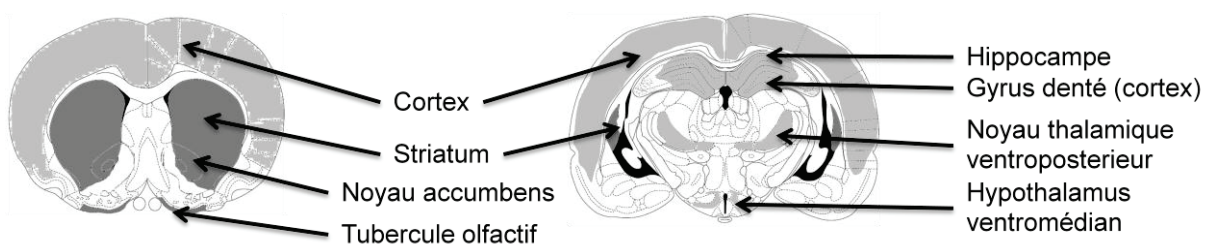


Figure 4 : Localisation du récepteur 5-HT₆

⁵ C. Gérard, M-P. Martres, K. Lefèvre, M-C. Miquel, D. Vergé, L. Lanfumey, E. Doucet, M. Hamon, S. El Mestikawy, *Brain Res.*, **1997**, 746, 207

⁶ a) C. Gerard, M.P. Martres, K. Lefevre, M.C. Miquel, D. Verge, L. Lanfumey, E. Doucet, M. Hamon, S. El Mestikawy, *Brain Res.*, **1997**, 746, 207; b) F.G. Boess, C. Riemer, M. Bos, J. Bentley, A. Bourson, A.J. Sleight, *Mol. Pharmacol.* **1998**, 54, 577; c) M. Yoshioka, M. Matsumoto, H. Togashi, K. Mori, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, 861, 244

De plus, dans différentes études pharmacologiques, plusieurs agents antipsychotiques (notamment clozapine, olanzapine, fluperlapine et seroquel) et antidépresseurs (clomipramine, amitriptyline, doxepin et nortriptyline) présentent de fortes affinités et agissent comme des antagonistes des récepteurs 5-HT₆. Nous pouvons ainsi supposer une implication potentielle des récepteurs 5-HT₆ dans la pathogénèse de troubles psychiatriques.

De nombreux ligands antagonistes sélectifs existent pour les récepteurs 5-HT₆, mais comme c'est le cas avec la plupart des récepteurs couplés aux protéines G, seulement quelques agonistes sélectifs sont disponibles.⁷ Tous ces ligands ont été cruciaux pour définir une fonction de ce récepteur, qui permettrait de moduler une large variété de neurotransmetteurs.

Le blocage des récepteurs 5-HT₆ a montré qu'il augmenterait la neurotransmission cholinergique et qu'il faciliterait l'apprentissage et les processus de mémoire sur le modèle animal.⁸ Cependant, il est intéressant de noter que le récepteur 5-HT₆ n'est pas exprimé dans les neurones cholinergiques.⁹ Les niveaux de glutamate sont aussi influencés par l'activité des récepteurs 5-HT₆ : les antagonistes peuvent augmenter le relargage du glutamate dans le cortex¹⁰, alors que les agonistes peuvent atténuer le relargage du glutamate dans la région hippocampique.¹¹ Il a été montré que des médicaments agissant sur les récepteurs 5-HT₆ pouvaient altérer les niveaux de dopamine, plutôt de manière indirecte, tout comme les niveaux de GABA et de norépinéphrine, bien que la manière dont les récepteurs modulent chacun de ces neurotransmetteurs reste inexpliquée.¹²

Ces effets sur la neurotransmission et les comportements font du récepteur une cible intéressante pour une potentielle augmentation de la cognition et le traitement de déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie.¹² Des travaux récents suggèrent que ce récepteur jouerait aussi un rôle face aux composés antidépresseurs qui sont des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Alors que les antagonistes des récepteurs 5-HT₆ bloquent les effets de ces ISRS, les agonistes peuvent mimer l'effet antidépresseur, pour l'instant sur le modèle animal.¹³

⁷ G. Romero, E. Sanchez, M. Pujol, P. Perez, X. Codony, J. Holenz, H. Buschmann, P.J. Pauwels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, *148*, 1133

⁸ a) C. Riemer, E. Borroni, B. Levet-Trafit, J.R. Martin, S. Poli, R.H. Porter, M. Bos, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1273; b) A. Meneses, *Drug News Perspect.*, **2001**, *14*, 396; c) W.D. Hirst, T.O. Stean, D.C. Rogers, D. Sunter, P. Pugh, S.F. Moss, S.M. Bromidge, G. Riley, D.R. Smith, S. Bartlett, C.A. Heidbreder, A.R. Atkins, L.P. Lacroix, L.A. Dawson, A.G. Foley, C.M. Regan, N. Upton, *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, *553*, 109; d) C.K. Lieben, A. Blokland, A. Sik, E. Sung, P. Van Nieuwenhuizen, R. Schreiber, *Neuropsychopharmacology*, **2005**, *30*, 2169

⁹ B. Marcos, F.J. Gil-Bea, W.D. Hirst, M. Garcia-Alloza, M.J. Ramirez, *Eur. J. Neurosci.*, **2006**, *24*, 1299

¹⁰ L.A. Dawson, H.Q. Nguyen, P. Li, *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, *130*, 23

¹¹ L.E. Schechter, Q. Lin, D.L. Smith, G. Zhang, Q. Shan, B. Platt, M.R. Brandt, L.A. Dawson, D. Cole, R. Bernotas, A. Robichaud, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, *Neuropsychopharmacology*, **2008**, *33*, 1323

¹² E.S. Mitchell, J.F. Neumaier, *Pharmacol. Ther.*, **2005**, *108*, 320

¹³ a) P. Svenningsson, E.T. Tzavara, H. Qi, R. Carruthers, J.M. Witkin, G.G. Nomikos, P. Greengard, *J. Neurosci.*, **2007**, *27*, 4201; b) A. Wesolowska, A. Nikiforuk, *Neuropharmacology*, **2007**, *52*, 1274

Un autre rôle intéressant pour le récepteur 5-HT₆ est son implication dans l'obésité, démontrée par des approches moléculaires et pharmacologiques, ce qui en fait une cible thérapeutique pertinente.¹⁴

1.1.3. Le récepteur 5-HT₇

Peu de temps après la découverte des récepteurs 5-HT₆ en 1993, les récepteurs 5-HT₇ sont clonés par trois groupes indépendants à partir de la souris, du rat et de l'homme.¹⁵ Ce récepteur 5-HT₇ est lui aussi couplé à la protéine G et il présente plus de 95 % d'homologie entre les différentes espèces mais une faible séquence d'homologie (< 40 %) avec les autres récepteurs de la sérotonine (Figure 5). Le récepteur 5-HT₇ humain comporte 445 acides aminés. L'épissage alternatif a montré l'existence de 4 isoformes du récepteur dont 3 présentes chez l'homme : 5-HT_{7A}, 5-HT_{7B} et 5-HT_{7D}. Actuellement, ces trois formes ne sont pas différenciées du point de vue pharmacologique, dans la transduction du signal ou leur distribution dans les tissus.¹⁶

¹⁴ A. Fisas, X. Codony, G. Romero, A. Dordal, J. Giraldo, R. Merce, J. Holenz, N. Vrang, R.V. Sorensen, D. Heal, H. Buschmann, P.J. Pawels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, *148*, 973

¹⁵ a) M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, *90*, 8547 ; b) T.W. Lovenberg, B.M. Baron, J.D. Miller, R.A. Prosser, M.A. Rea, P.E. Foye, M. Racke, A.L. Slone, B.W. Siegel, *Neuron*, **1993**, *11*, 449 ; c) J.A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T.A. Branchek, R.L. Weinshank, *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 23422

¹⁶ a) D.E.A. Heidmann, M.A. Metcalf, R. Kohen and M.W. Hamblin, *J. Neurochem.*, **1997**, *68*, 1372; b) J.R. Jasper, A. Kosaka, Z.P. To, D.J. Chang, R.M. Eglen, *Br. J. Pharmacol.*, **1997**, *122*, 126; c) D.E.A. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M.W. Hamblin, *Neuropharmacology*, **1998**, *37*, 1621

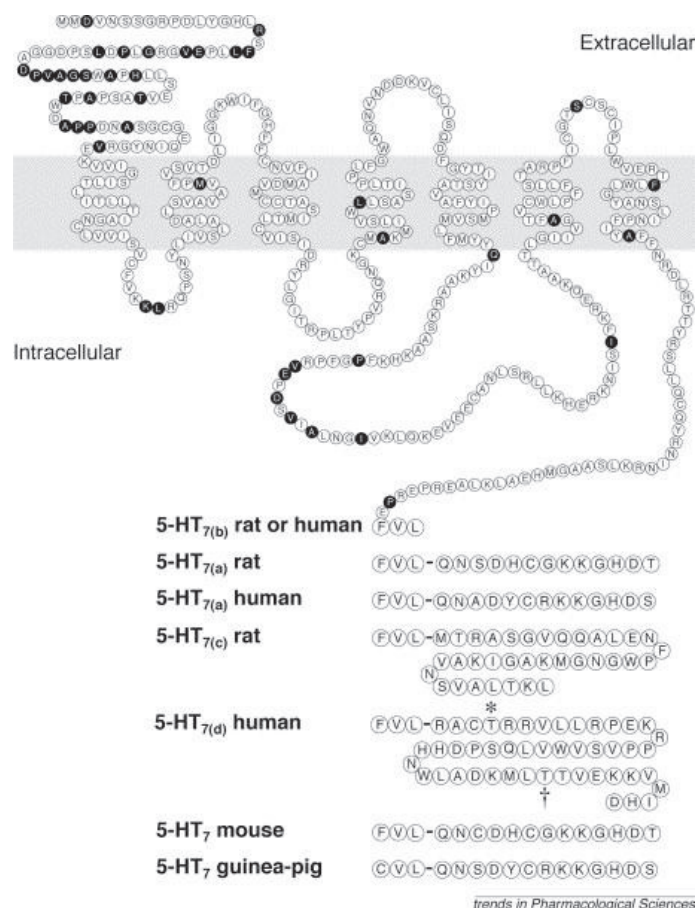


Figure 5 : Le récepteur 5-HT₇¹⁷

Le récepteur 5-HT₇ est exprimé dans une variété de tissus humains, particulièrement dans le cerveau, l'appareil gastro-intestinal et dans les vaisseaux sanguins. Au niveau cérébral, les plus grandes densités de récepteurs 5-HT₇ ont été observées dans l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe, le cortex et le tronc cérébral (Figure 6). Assez récemment, un grand nombre de ligands a été décrit, permettant une meilleure compréhension des fonctions du récepteur 5-HT₇. Des rôles importants ont été identifiés dans le rythme circadien, la thermorégulation, le sommeil, la régulation endocrine, la mémoire, la douleur, la pression sanguine, la relaxation des muscles lisses et le contrôle de la miction. Le récepteur 5-HT₇ pourrait être impliqué dans la régulation de l'humeur, ce qui laisse supposer une cible intéressante dans le traitement de la dépression.¹⁸

¹⁷ P. Vanhoenenacker, G. Haegeman, J.E. Leysen, *Trends in Pharmacological Sciences*, **2000**, 21, 70

¹⁸ V. Pittala, L. Salerno, M. Modica, M.A. Siracusa, G. Romeo, *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2007**, 7, 945

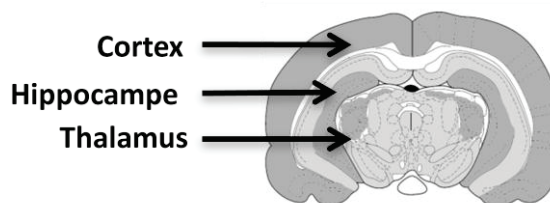


Figure 6 : Localisation du récepteur 5-HT₇ au niveau cérébral

L'ARNm du récepteur 5-HT₇ est exprimé dans le noyau supra-chiasmatique, où des preuves montrent son implication dans le rythme circadien et le sommeil. Les récepteurs 5-HT₇ dans le noyau du Raphé dorsal et médian semblent moduler les processus circadiens en régulant le relargage de la sérotonine dans le noyau supra-chiasmatique du hamster.¹⁹

Des antagonistes sélectifs du récepteur 5-HT₇ ont démontré son rôle dans la régulation de la température corporelle. En effet, ils bloquent l'hypothermie liée à la sérotonine chez le cochon d'Inde et le rat, et ils augmentent le temps avant l'apparition du sommeil paradoxal tout en réduisant cette phase du sommeil.²⁰ Le rôle des récepteurs 5-HT₇ dans la thermorégulation a été confirmé chez des souris déficientes en récepteurs 5-HT₇, où des agonistes du récepteur 5-HT₇ ou d'autres récepteurs de la sérotonine n'ont pas réussi à produire une hypothermie.²¹ Ces effets miment ceux des ISRS et démontrent que les antagonistes des récepteurs 5-HT₇ peuvent être d'intérêt dans de futures recherches sur les troubles du sommeil et de la dépression.

1.2. Mise au point de radioligands des récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇

La mise au point de radioligands des récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ passe par l'étude de différents paramètres chimiques et biologiques. En 2003, Clark²² propose des critères d'aide à l'identification d'un bon radiotraceur cérébral. Une molécule candidate doit avoir une masse molaire comprise entre 400 et 600 g/mol, être suffisamment lipophile pour passer la barrière hématoencéphalique (log D compris entre 1.5 et 3.0), posséder une bonne affinité pour le récepteur ($K_i < 10$ nM) et une bonne sélectivité pour les récepteurs d'intérêts. Le ligand doit aussi être peu métabolisé *in vivo*, ou présenter des métabolites qui n'entrent pas ou peu dans le cerveau. Enfin, il doit présenter un

¹⁹ J.D. Glass, G.H. Grossman, L. Farnbauch, L. Dinardo, *J. Neurosci.*, **2003**, 23, 7451

²⁰ a) D.R. Thomas, J.J. Hagan, *Curr. Drugs Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, 3, 81; b) D.R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A.D. Gribble, P. Jeffrey, A.J. Stevens, N.J. Deeks, P.J. Eddershaw, S.H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C.M. Scott, M.J. Hill, D.N. Middlemiss, J.J. Hagan, G.W. Price, I.T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, 139, 705

²¹ a) P.B. Hedlund, P.E. Danielson, E.A. Thomas, K. Slanina, M.J. Carson, J.G. Sutcliffe, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, 100, 1375; b) M.R. Guscott, E. Egan, G.P. Cook, J.A. Stanton, M.S. Beer, T.W. Rosahl, S. Hartmann, J. Kulagowski, G. McAllister, *Neuropharmacology*, **2003**, 44, 1031

²² D.E. Clark, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 927

marquage à haute activité spécifique pour pouvoir détecter le radioligand qui sera injecté en faible concentration, ce qui dépend du radioélément et de la méthode de production de ce radioélément.

1.2.1. Passage de la barrière hématoencéphalique et lipophilie

Les ligands visant des récepteurs au niveau cérébral doivent être capable de franchir les membranes biologiques et notamment la barrière hémato-encéphalique (BHE).²³ Cette barrière sang-cerveau sépare les vaisseaux sanguins dans l'espace extracellulaire du tissu nerveux. La BHE est imperméable à un grand nombre de molécules. Ainsi, elle protège le cerveau contre les variations de la concentration des ions et des neurotransmetteurs dans le sang. Seules les molécules très lipophiles la franchissent.

En effet, la lipophilie d'une molécule détermine sa capacité à franchir les membranes biologiques, comme la BHE. Elle se définit comme l'affinité d'une substance pour une phase organique par rapport à une phase aqueuse et est mesurée par le paramètre log P. P est le rapport des concentrations de la substance étudiée dans chacun des deux solvants que sont l'octanol et l'eau, il correspond au coefficient de partage octanol/eau. Cependant, le log P ne tient pas compte du pH du milieu et n'est valable que pour les molécules neutres. Le log D²⁴ permet quant à lui de tenir compte du pKa de la molécule étudiée et du pH :

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pH-pKa)}) \text{ pour une molécule au caractère acide (pKa < 7)}$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pKa-pH)}) \text{ pour une molécule au caractère basique (pKa > 7)}$$

Le pH du sang étant de 7.4, les valeurs de log D données dans ce manuscrit seront déterminées pour pH = 7.4. Des logiciels tels que ACD/Labs 7.0 permettent de calculer les log D à partir de la structure de molécule et ces valeurs seront utilisées au cours de cette thèse pour estimer la lipophilie des ligands synthétisés.

1.2.2. Tests d'affinité : K_i et K_b²⁵

Afin de pouvoir comparer différentes molécules, leur affinité a été déterminée via la mesure de leur K_i. Cette constante a été calculée à partir de l'équation de Cheng Prusoff $K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{L}{K_D})}$ où L est la concentration d'un radioligand de référence, et K_D l'affinité du radioligand de référence pour le

²³ W.M. Pardridge, *J. Cerebr. Blood F. Met.*, **2012**, 32, 1959

²⁴ G.E. Amidon, X. He, M.J. Hageman, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, D.J. Abraham Ed., Wiley-Interscience: Hoboken, **2003**, 2, 649

²⁵ Y. Landry, J-P. Gies, *Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique*, 2^{ème} édition, Dunod Ed., **2009**

récepteur (K_D étant déterminé par la méthode de Scatchard), IC_{50} la concentration de ligand pour laquelle la liaison spécifique du ligand de référence est réduite de 50%. Le K_i s'affranchit des conditions expérimentales qui permettent de mesurer l' IC_{50} .

Alors que la mesure du K_i repose sur la formation de la liaison ligand-récepteur, il est possible de réaliser des tests fonctionnels, qui permettent d'identifier la fonction agoniste ou antagoniste d'un ligand. La quantification de l'effet antagoniste s'effectue par la détermination du K_b calculé par la formule de Cheng Prusoff modifiée :

$$K_b = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{A}{EC_{50A}}\right)}$$

où A est la concentration d'un agoniste de référence et EC_{50A} la valeur de l' EC_{50} de l'agoniste de référence. L'effet agoniste d'un ligand est quantifié par la mesure de son EC_{50} , concentration nécessaire pour obtenir la moitié de la réponse maximale.

Les valeurs de K_i , K_b et EC_{50} données dans ce manuscrit ont été mesurées par la société CEREP (86, Celle l'Evescault).

1.3. Radiochimie et fluor 18

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie peu invasive qui permet de visualiser des processus physiologiques et métaboliques grâce aux rayonnements gamma, émis en coïncidence dans des directions opposées, produit par l'annihilation des positons (β^+) issu de la désintégration d'un radioligand.²⁶

La synthèse de radioligands passe tout d'abord par le choix du radioisotope à utiliser, en prenant en compte la demi-vie du radioélément, sa méthode de production et d'introduction sur la molécule. Une fois le radioligand synthétisé, des autoradiographies *in vitro* seront réalisées afin d'observer la fixation de la molécule dans le cerveau. Suite à ce test les meilleurs radioligands seront soumis à des expériences de TEP *in vivo* sur le rat et le chat.

²⁶ S.M. Ametamey, M. Honer, P.A. Schubiger, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1501

1.3.1. Radioactivité et notions de radiochimie

La radioactivité, phénomène qui fut découvert en 1896 par Henri Becquerel²⁷ sur l'uranium et très vite confirmé par Marie Curie pour le radium,²⁸ est un phénomène physique naturel au cours duquel des noyaux atomiques instables, dits radio-isotopes, se désintègrent en émettant de l'énergie sous forme de rayonnements divers. Les rayonnements ainsi émis sont appelés rayons α , β ou γ . Les radioéléments se désintègrent suivant la loi de décroissance suivante (Figure 7) :

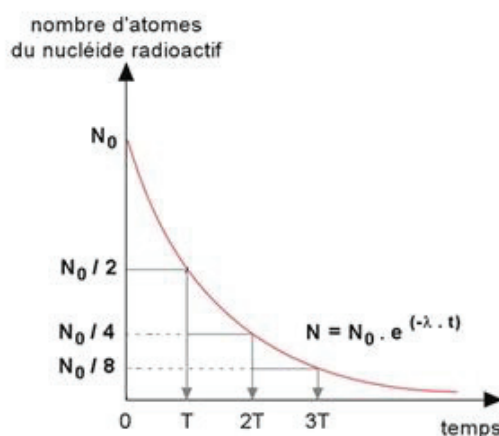


Figure 7 : Loi de décroissance radioactive

Avec N_0 = nombre d'atome du radionucléide au temps $t = 0$, N = nombre d'atome du radionucléide à l'instant t , λ = constante radioactive, caractéristique d'un noyau donné et inversement proportionnelle à la période T : $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$.

La période ou temps de demi-vie d'un radioélément doit, dans le cas d'un radiotraceur, être suffisamment longue pour permettre d'effectuer la radiosynthèse, la purification et le contrôle qualité du radioligand, avant l'examen TEP sur le patient. En parallèle, elle doit être assez courte pour ne pas exposer le patient et son environnement aux radiations pendant un temps trop long. Le temps maximal généralement admis pour pouvoir effectuer les étapes de préparation est de 3 périodes et conditionne alors le choix du radioélément.

L'activité d'un radionucléide est le nombre de désintégrations survenues par unités de temps : $A(t) = \lambda \cdot N(t) = \lambda \cdot N_0 e^{-\lambda t}$. L'unité officielle est le Becquerel (Bq) et correspond à une désintégration par seconde. Le Curie (Ci) est encore couramment utilisé et correspond à $3,7 \cdot 10^{10}$

²⁷ H. Becquerel, *Nobel Lecture : On Radioactivity, a New Property of Matter, Physics 1901-1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, **1967**

²⁸ M. Curie, *Nobel Lecture : Radium and the New Concepts in Chemistry, Chemistry 1901-1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, **1966**

désintégrations par seconde (Bq). L'activité spécifique²⁹ correspond quant à elle à l'activité du radionucléide par mole : $AS = A(t) \cdot \frac{N_A}{N(t)}$, exprimée en générale en GBq/μmol (ou Ci/μmol) avec N_A le nombre d'Avogadro. Comme $N(t) = \frac{A(t)}{\lambda}$, on obtient $AS = \lambda \cdot N_A$. L'activité spécifique est donc proportionnelle à la constante radioactive. Cette activité spécifique est théorique car en pratique la dilution du radioisotope par son isotope stable est inévitable. Elle provient de différentes sources : matrice et matériau de la cible, réactifs chimiques, etc.

Dans le cas d'un radiotraceur,³⁰ il est important de connaître l'activité spécifique car elle permet de déterminer la quantité de radiotraceur à injecter. Un radiotraceur présentant une très haute activité spécifique, permettra une injection à faible quantité pondérale. En effet, le but d'un radiotraceur est de pouvoir suivre la fixation de la molécule sur son récepteur et non d'activer le récepteur en occupant un pourcentage important de ce dernier.

1.3.2. Fluor 18 et méthodes d'introduction

L'imagerie TEP requiert l'utilisation de radioisotopes émetteurs de positon β^+ pour lesquels le temps de demi-vie et leur forme réactive disponible sont à prendre en compte. Les radionucléides principalement utilisés en TEP présente une courte période, tels que le carbone 11 (env. 20 min), l'azote 13 (env. 10 min), l'oxygène 15 (env. 2 min) ou le fluor 18 (env. 110 min).

1.3.2.1. Choix du radioisotope : le fluor 18

Le fluor³¹ est un atome de faible rayon atomique (0.42 Å) proche de celui de l'hydrogène. En termes de densité électronique, il est similaire à un groupement OH et peut être, éventuellement, impliquée en tant qu'accepteur dans de faibles liaisons hydrogènes.³² De plus, sa forte électronégativité de 4.0 influence les groupements voisins en termes de pKa et de réactivité notamment. L'énergie de liaison C-F est de 464 kJ/mol ce qui est plus fort qu'une liaison C-H (413 kJ/mol).

Ces propriétés physiques sont à mettre en relation avec les propriétés biologiques liées au fluor. En effet, la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor sur une molécule bioactive va généralement contribuer à augmenter la lipophilie de celle-ci et permettre une meilleure absorption

²⁹ H.J. Wester, *Pharmaceutical Radiochemistry (I)*, Scintomics Ed., **2010**

³⁰ V. Gomez-Vallejo, V. Gaja, J. Koziorowski, J. Llop, *Specific Activity of 11C-Labelled Radiotracers: A Big Challenge for PET Chemists, Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects*, C-H. Hsieh Ed., **2012**

³¹ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley Ed., **2008**.

³² J.A.K. Howard, V.J. Hoy, D. O'Hagan, G.T. Smith, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12613

et un meilleur passage de barrières biologiques telles que la barrière hémato-encéphalique. Le fluor présente donc des avantages dans la mise au point de molécules bioactives mais aussi en imagerie médicale grâce à son isotope radioactif (^{18}F).

La période du fluor 18 de 109.8 min, comparée à d'autres émetteurs de positons, permet du point de vue radiochimique de disposer d'un temps « confortable » de manipulation avant que la radioactivité ne soit trop faible pour une utilisation en imagerie TEP. De plus, l'énergie des positons émis étant faible, elle engendre un faible libre parcours moyen dans la matière de ces positons et donc une meilleure résolution spatiale. Ces caractéristiques font du fluor 18 un des radionucléides les plus intéressants en imagerie TEP.

En fonction du mode de production du fluor 18, la forme chimique sous laquelle il se présente va orienter la nature de la réaction de radiomarquage. En général les méthodes d'introduction du fluor 18 sont divisées en deux : fluoration électrophile et fluoration nucléophile.

1.3.2.2. Fluoration électrophile

Pour les réactions électrophiles de radiomarquage au fluor 18, le $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ est directement disponible par la réaction nucléaire $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$, mais avec des activités spécifiques faibles (environ 37 GBq/mmol).³³ En effet, le $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ est très réactif et pour éviter son absorption sur les parois de la cible, la présence de fluor non-radioactif (dit usuellement « froid ») est nécessaire, et l'activité spécifique est ainsi réduite. Dans certains cas $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ a été transféré sur des agents de fluoration moins réactifs mais plus spécifiques tels que l'acétylhypofluorite $[\text{}^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ et le difluorure de xénon $[\text{}^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$.³⁴ Ces différents réactifs rendent possible la fluoration de composés riches en électrons (alcènes, molécules aromatiques, carbanions...) qui est impossible lors de réactions nucléophiles.

Etant donné la présence de fluor froid et le fait que chaque molécule de $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ contienne un seul atome de fluor 18, le rendement radiochimique (RCY) maximum sera de 50 %.³⁵ Des études ont été faites pour diminuer la présence de fluor froid et ainsi augmenter l'activité spécifique mais une baisse du rendement radiochimique était alors observée.³⁶ Ainsi, l'utilisation du radiomarquage

³³ E. Hess, G. Blessing, H.H. Coenen, S.M. Qaim, *Appl. Radiat. Isot.*, **2000**, 52, 1431

³⁴ a) G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, J.D.M. Herscheid, G. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1984**, 21, 1226 ; b) R. Chirakal, G. Firnau, G.J. Schrobilgen, J. McKay, E.S. Garnett, *Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, 35, 401 ; c) M. Constantinou, F.I. Aigbirhio, R.G. Smith, C.A. Ramsden, V.W. Pike, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1780

³⁵ D. Le Bars, *Revue de l'ACOMEN*, **1998**, 4, 27

³⁶ J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 677

électrophile au fluor 18 est limitée aux radiopharmaceutiques où une très haute activité spécifique n'est pas indispensable.

A cause de la haute réactivité des agents de fluoration électrophile, la sélectivité sera plus faible. Des réactions avec le solvant et des réactions radicalaires peuvent aussi se produire. Les méthodes électrophiles nécessitent donc la mise au point de méthodes de purification perfectionnées afin d'obtenir la pureté requise pour les radiopharmaceutiques.

Pour améliorer la sélectivité dans le cas des arènes, des réactions de démétallation de précurseurs organométalliques peuvent être utilisées (Schéma 1).

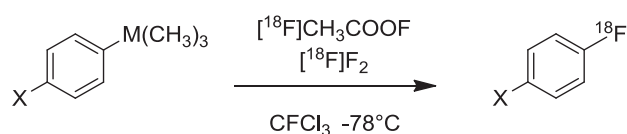


Schéma 1: Réaction de démétallation

Les précurseurs organométalliques suivants : aryltriméthylétain, aryltriméthylgermanium et aryltriméthylsilicium ont été utilisés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'organostannate.³⁷ Le substituant X désactive l'arène mais pour la ¹⁸F-fluorodémétallation, cet effet est moins fort que pour une réaction de fluoration électrophile directe. Par ce biais, les réactions parasites sont diminuées et simplifient alors la purification.

Cependant, pour des molécules complexes qui contiennent des groupements sensibles à protéger, d'autres étapes de radiosynthèse seront à mettre en place pour procéder à la déprotection. Dans le cas de la [¹⁸F]Fluoro-L-DOPA³⁸ (Schéma 2), utilisée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson, le radiomarquage à partir d'un organostannate a un rendement radiochimique de 26 % sur deux étapes après déprotection, et une faible activité spécifique.³⁹

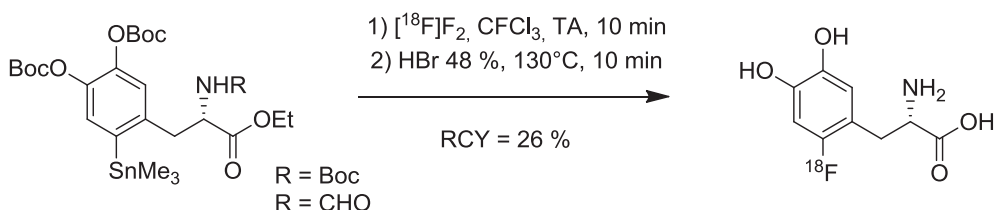


Schéma 2 : Radiosynthèse de la [¹⁸F]fluoro-L-DOPA

³⁷ a) M.J. Adam, B.F. Abeysekera, T.J. Ruth, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1984**, 21, 1227; b) H.H. Coenen, S.M. Moerlein, *J. Fluorine Chem.*, **1987**, 36, 63

³⁸ F. Dolle, S. Demphel, F. Hinnen, D. Fournier, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1998**, 41, 105

³⁹ a) M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bisa, J.R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.*, **1992**, 43, 989; b) E.F.J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P.H. Elsinga, W. Vaalburg, *Appl. Radiat. Isot.*, **1999**, 51, 389

Jusqu'à récemment, les fluorations électrophiles ont été décrites principalement à partir de $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, dont la synthèse a été mise en place par Solin en 1997.⁴⁰ En 2010, Gouverneur a réussi en partant de $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ à synthétiser du $[^{18}\text{F}]\text{F-TEDA}$, un agent de fluoration électrophile plus facilement utilisable que le $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$.⁴¹ Cependant le $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ reste l'agent de fluoration le plus pratique d'utilisation et le plus disponible pour synthétiser des radiotraceurs TEP avec de bonnes activités spécifiques. Si un réactif de fluoration électrophile pouvait être synthétisé à partir du fluorure 18, sans avoir besoin de F_2 , la fluoration électrophile pourrait devenir une méthode générale et largement utilisée pour préparer d'autres radiotraceurs inaccessibles par des méthodes classiques de fluoration nucléophile.

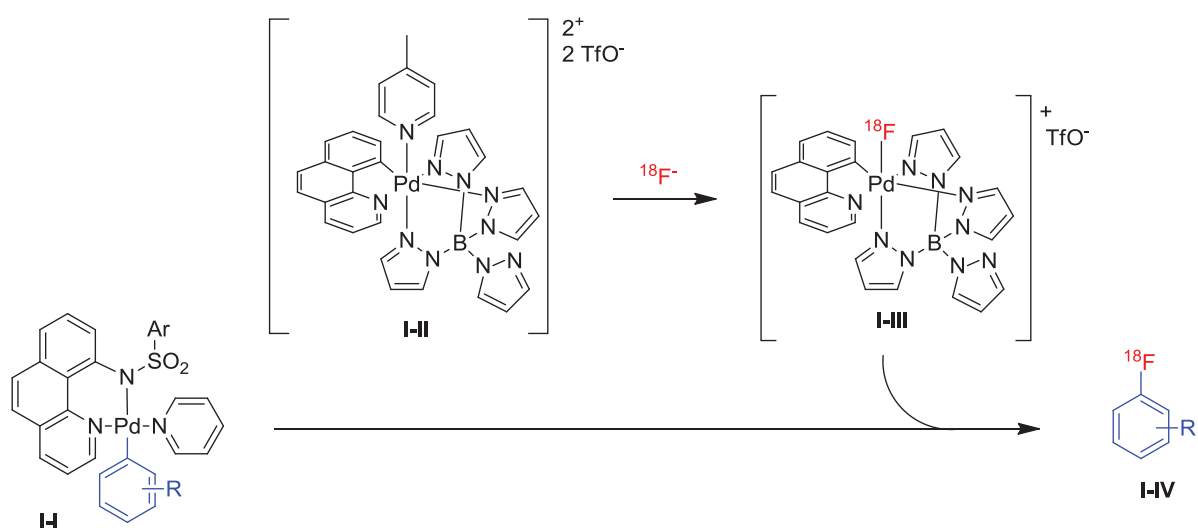


Schéma 3: Fluoration électrophile avec le $[^{18}\text{F}]\text{F-TEDA}$ et le réactif de Ritter I-III

C'est ainsi que Ritter a développé en 2011 le premier agent de fluoration électrophile palladié I-III (Schéma 3) à partir de $[^{18}\text{F}]\text{fluorure}$ qui permet la synthèse de molécule aromatiques I-IV radiomarquées au fluor 18.⁴² La fluoration des complexes I-I au palladium(II) par le réactif de Ritter I-III en palladium(IV) forme après élimination réductrice la liaison C-F. Cette méthode permet l'accès par voie électrophile à de nouvelles molécules radiomarquées, mais reste cependant limitée de part la nécessité de la formation du complexe palladié I-I et de l'utilisation stoechiométrique de I-III.

1.3.2.3. Fluoration nucléophile

La voie la plus utilisée de radiomarquage au fluor 18 est la fluoration nucléophile avec du fluorure $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$, qui est directement disponible à partir de la cible. C'est la seule méthode de

⁴⁰ J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 677

⁴¹ H. Teare, E.G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S.K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6821

⁴² E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science*, **2011**, 334, 639

radiomarquage utilisée pour des radiotraceurs qui permet d'obtenir de bonnes activités spécifiques. Celles-ci sont notamment nécessaires pour la recherche de site de liaison au niveau des récepteurs neuronaux, qui peuvent être étudiés sans la perturbation de l'équilibre physiologique. Le fluorure 18 est produit par la réaction $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$, c'est à dire par le bombardement de protons sur une cible contenant de l'eau enrichie en oxygène 18.

A cause de sa forte électronégativité, le fluorure est fortement hydraté et trop désactivé pour pouvoir produire des réactions nucléophiles. En présence de donneurs de proton, le fluorure est très facilement protoné et forme du fluorure d'hydrogène $^{18}\text{F}\text{HF}$ qui rend le fluor 18 inutilisable. C'est pourquoi le fluorure doit être activé et l'eau éliminée avant radiomarquage.

La fluoration nucléophile directe des composés aliphatiques suit un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ où les halogènes ou esters d'acides sulfoniques tels que les mésylates, tosylates et triflates agissent comme groupes partants. Généralement le précurseur triflate donne les meilleurs résultats (Schéma 4).⁴³

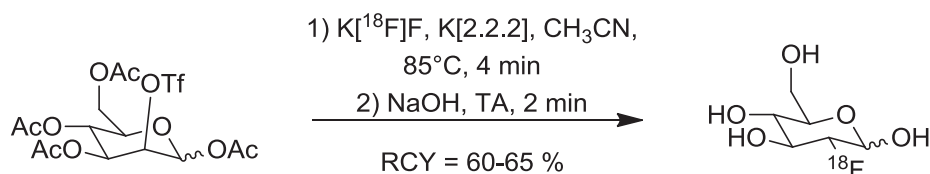


Schéma 4: Radiosynthèse du ^{18}F FDG

Lorsque le groupe partant est remplacé par le fluorure 18, la stéréochimie est changée par l'inversion de Walden qui définit la $\text{S}_{\text{N}}2$. Par cette voie le radiotraceur le plus répandu, le ^{18}F FDG, est synthétisé à partir du mannose acétylé qui subit la substitution du triflate par le fluorure, suivi d'une hydrolyse. En routine, le rendement radiochimique est supérieur à 60 %.⁴⁴

L'introduction d'un atome de fluor sur un noyau aromatique est importante dans le développement de nouveaux radiopharmaceutiques (Schéma 5). En plus de la variété des radiotraceurs présentant un noyau aromatique qui sont disponibles, la bonne stabilité métabolique résultant de la présence d'un atome de fluor sur le noyau aromatique est un avantage majeur. Ces composés fluoro-aromatiques peuvent être obtenus par substitution nucléophile aromatique. Ces réactions nécessitent des molécules activées, possédant des substituants électroattracteurs en position ortho ou para du groupe partant.

⁴³ a) H.H. Coenen, *Progress in Radiopharmacy Development in Nuclear Medicine, New radiohalogenation methods: An overview*, M. Cox, L. Sambson, Eds., **1986**, 196; b) M.R. Kilbourn, *Fluorine-18 Labelling of Radiopharmaceuticals*, Nuclear Science Series NAS-NS-3203, National Academy Press Washington D.C., **1990**
⁴⁴ D. Le Bars, *J. Fluorine. Chem.*, **2006**, 127, 1488

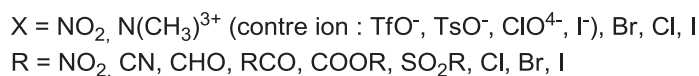
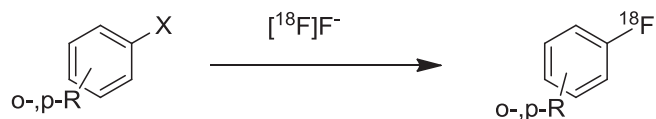


Schéma 5 : Fluoration par substitution nucléophile aromatique

Plus particulièrement, les groupements R avec une grande constante positive de Hammett tels que nitro, cyano, carbonyle et sulfonyl sont de bons activateurs.⁴⁵ Pour les groupes partants X, les nitro, halogènes et sels de triméthylammonium sont adaptés. Par exemple, des neuroleptiques de type butyrophénone peuvent être directement radiomarqués à partir du précurseur para-nitro qui est activé par un groupement carbonyle, tel que la $[\text{}^{18}\text{F}]$ N-méthylspipérone qui peut être obtenu avec un bon rendement radiochimique.⁴⁶ Le fluor est aussi un très bon groupe partant mais il induit une dilution isotopique et n'est donc pas utilisé.

Avec les groupements triméthylammonium, montrant les meilleures qualités de nucléofuge, les contre-ions suivants donne un rendement radiochimique croissant : iode < perchlorate < tosylate < triflate. Dans le cas de groupement moins activant avec de faible constantes de Hammett tels que l'iode et le brome, une substitution aliphatique se produit sur le groupe $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ et la formation de $[\text{}^{18}\text{F}]$ fluorométhane rentre alors en compétition avec le marquage sur le noyau aromatique. Néanmoins des rendement radiochimiques de 12 % des 1- $[\text{}^{18}\text{F}]$ fluoro-4-haloaromatiques ont été obtenus avec les groupements les moins activateurs cités précédemment.⁴⁷

Pour réaliser des fluorations nucléophiles d'aromatiques non activés, deux méthodes générales sont utilisées. Dans la première, l'arène désactivé est transformé en espèce active à l'aide du motif original modifié par introduction de groupement activateurs (Schéma 6). La méthode implique une radiosynthèse multi-étape, où la modification ou l'élimination des groupes activateurs est nécessaire après l'introduction du fluor 18.

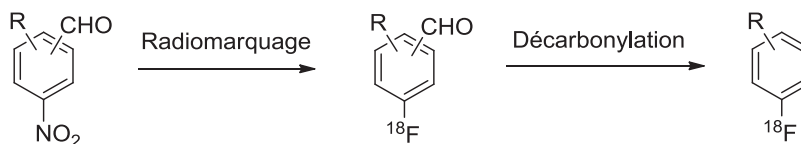


Schéma 6 : Activation d'arènes non-activés

⁴⁵ G. Angelini, M. Speranza, A.P. Wolf, C.Y. Shiue, J.S. Fowler, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1984**, 21, 1223

⁴⁶ K. Hamacher, W. Hamkens, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46, 911

⁴⁷ R. Gail, H.H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, 45, 105

La deuxième méthode est plus élégante et utilise des sels de diaryliodonium comme précurseurs (Schéma 7). Pour cette méthode, la distribution du produit fluoré après l'attaque nucléophile du $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ dépend fortement du caractère électronique et stérique de chacun des deux noyaux aromatiques et de ses substituants.

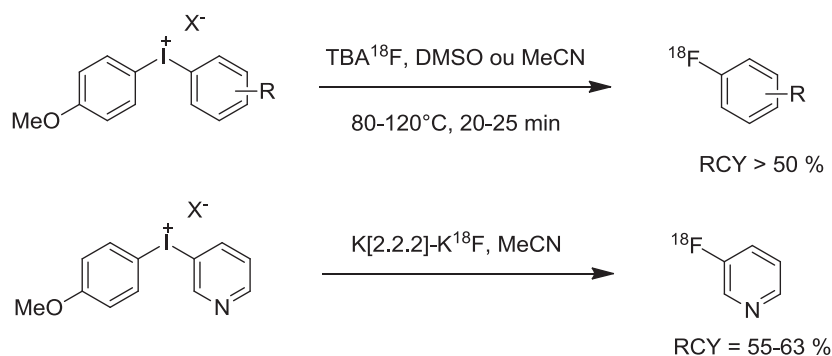


Schéma 7 : Fluoration par les sels de diaryliodonium⁴⁸

Généralement, le noyau le plus pauvre en électron est préférentiellement marqué au fluor 18. De plus, l'encombrement stérique a un impact et augmente généralement le rendement radiochimique dans le cas des substituants ortho.⁴⁹

Récemment, le groupe de Ritter⁵⁰ a développé une fluoration oxydante de complexes de nickel avec du fluor 18 aqueux, avec de hautes activités spécifiques.

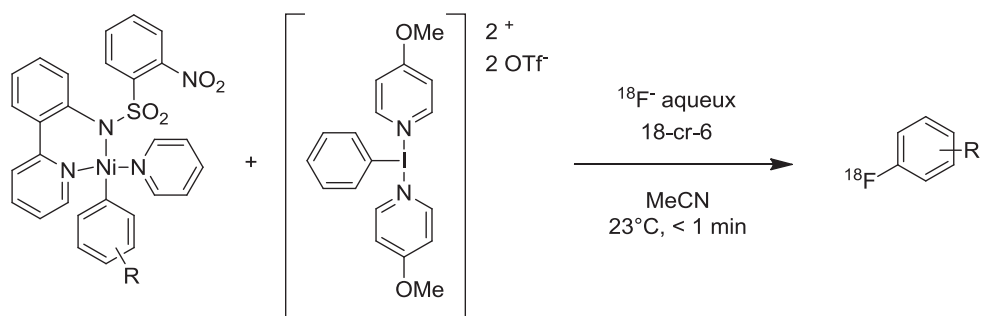


Schéma 8 : Fluoration oxydante de complexes de nickel

1.3.2.4. Conclusion

De par les structures des ligands que nous souhaitons synthétiser, la substitution nucléophile aromatique s'impose comme la méthode de $[^{18}\text{F}]$ fluoration de choix. Dans les années 1990, le

⁴⁸ B. Wang, R.L. Cerny, S. Uppaluri, J.J. Kempinger, S.G. DiMaggio, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131, 1113

⁴⁹ V.W. Pike, F.I. Aigbirhio, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1995**, 37, 103

⁵⁰ E. Lee, J.M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 17456

CERMEP a développé un radioligand des récepteurs 5-HT_{1A} : le [¹⁸F]MPPF.⁵¹ Sa synthèse s'effectue par S_NAr sur un composé aromatique nitré, portant en position para un groupement électroattracteur (Schéma 9). Les conditions de réaction : K¹⁸F, K[2.2.2] dans le DMSO sous activation thermique seront donc reprises pour les nouveaux radioligands des récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ synthétisés.

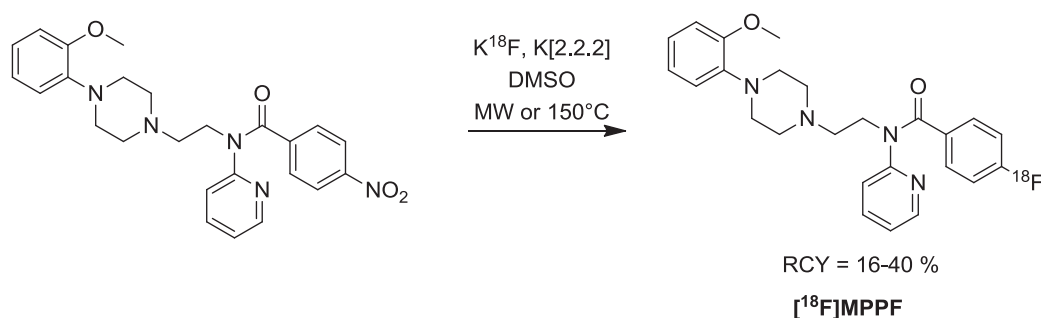


Schéma 9: Radiomarquage du [¹⁸F]MPPF

1.4. De la production du fluor 18 à l'imagerie TEP

1.4.1. Production du fluor 18 par un cyclotron

Le cyclotron est un accélérateur de particule circulaire inventé par Lawrence en 1931. Il est formé de deux cavités en forme de demi cylindre appelées « *dees* » qui sont légèrement espacées (Figure 8). La source de particule est située au centre et l'ensemble du système est soumis à un vide poussé. Un champ magnétique est appliqué perpendiculairement à la trajectoire des particules, ayant pour effet de la courber. Un champ électrique de tension alternative est alors appliqué entre les deux « *dees* », afin d'accélérer les particules.

Ainsi, lorsqu'une particule chargée est injectée au niveau de la source, elle va décrire une trajectoire en forme de spirale dont le rayon augmente et être accélérée jusqu'à sortir du système pour aller irradier une cible.

⁵¹ D Le Bars, C. Lemaire, N. Ginovart, A. Plenevaux, J. Aerts, C. Brihaye, W. Hassoun, V. Leviel, P. Mekhsian, D. Weissmann, J.F. Pujol, A. Luxen, D. Comar, *Nuclear Medicine and Biology*, **1998**, 25, 343

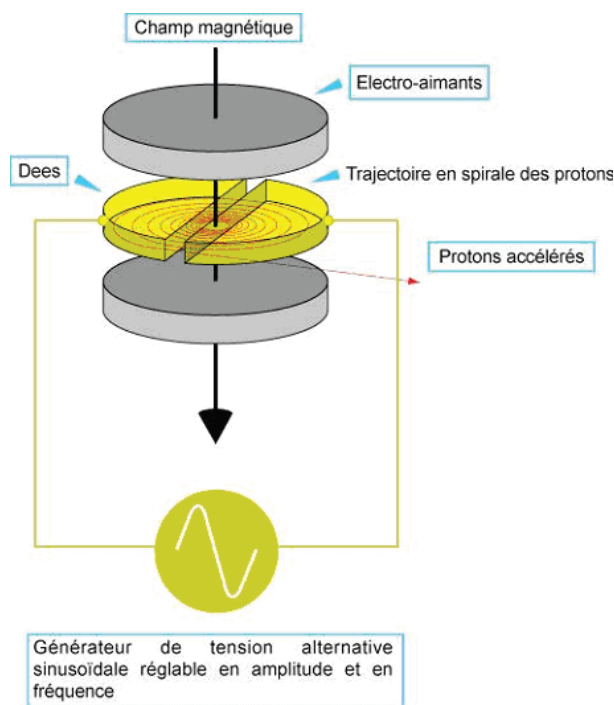


Figure 8 : Schéma de principe de fonctionnement d'un cyclotron

Pour la production du fluor 18, la cible d' H_2^{18}O enrichie est bombardée avec un faisceau de protons pendant le temps nécessaire en fonction de l'activité souhaitée pour la synthèse (environ 1 h pour 1 Ci). Après irradiation, la solution d'eau irradiée est transférée de manière automatisée, via un capillaire à l'intérieur d'une gaine plombée jusqu'à un automate de fluoration standard (type TRACERlab MX FDG® ou Neptis®, Figure 9)

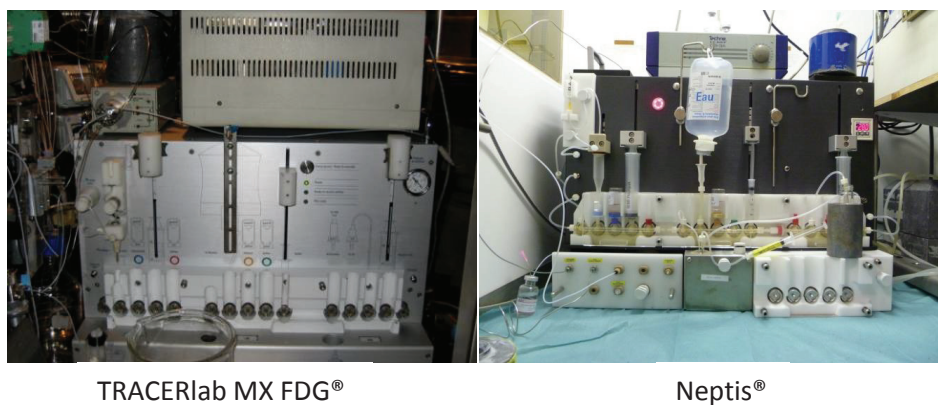


Figure 9 : Automates de fluoration

1.4.2. Radiosynthèse

Dans l'automate (Figure 10) sous flux d'azote, l'eau irradiée contenant les fluorures 18 passe sur une résine échangeuse d'ion de type Sep-Pak Accell Plus QMA. Les anions fluorures sont piégés par la résine et l'eau enrichie résiduelle est collectée. Les ions fluorures sont ensuite élués de la

résine échangeuse d'ions par un mélange de Kryptofix K[2.2.2]/K₂CO₃ dilué dans un mélange acétonitrile/eau, et sont recueillis au niveau du réacteur de l'automate. La solution est évaporée afin d'éliminer les traces d'eau par ajout d'acétonitrile formant un azéotrope et ainsi faciliter l'évaporation.

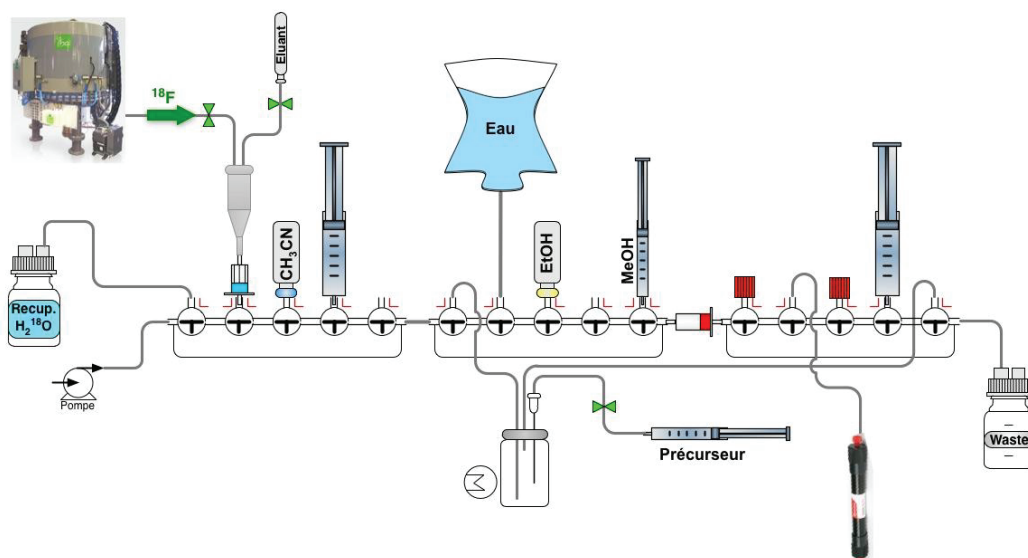


Figure 10 : Schéma de l'automate de fluoration

Une fois les fluorures « secs », le précurseur préalablement dissout dans son solvant de réaction, le DMSO, est ajouté dans le réacteur. La solution peut alors être chauffée à la température souhaitée (150°C) afin d'effectuer la substitution nucléophile aromatique du NO₂ par le [¹⁸F]fluorure. La solution est ensuite refroidie, diluée dans l'eau, puis éluee sur une cartouche C₁₈ afin de retenir notre produit et d'éliminer le DMSO et les sels inorganiques tels que le K₂CO₃ et les fluorures. Le produit est ensuite élué à l'aide de méthanol et purifié par HPLC à l'aide d'un éluant H₃PO₄ (20 mM) / THF / TFA. L'HPLC dispose à la fois d'un détecteur UV et d'un détecteur de radioactivité et permet de collecter uniquement le produit radiomarqué.

La formulation du produit est ensuite effectuée après dilution dans un grand volume d'eau de la fraction collectée en HPLC. Cette solution est éluee sur une cartouche Sep-Pak C18 afin d'éliminer les solvants issus de l'HPLC qui ne sont pas injectables. Après passage de la solution sur la cartouche, elle est rincée avec de l'eau puis le produit radiomarqué est élué de la cartouche avec 1 mL d'éthanol. L'activité de la solution mère peut alors être mesurée. La solution est récupérée pour dilution (dans du sérum physiologique), contrôle qualité et distribution. Le contrôle qualité est effectué par HPLC à l'aide d'un éluant H₃PO₄ (20 mM)/THF pour déterminer la pureté chimique et radiochimique ainsi que son activité spécifique. Le radioligand pur obtenu pourra alors être utilisé en imagerie.

1.4.3. Autoradiographie *in vitro*

Contrairement à la TEP, l'autoradiographie est une technique d'imagerie invasive réalisée sur des coupes de tissus ou d'organes. L'autoradiographie est réalisée par le rayonnement d'une substance radioactive placée au contact d'un film photographique. Elle permet de visualiser la localisation et le degré de fixation d'un radiotraceur sur des coupes anatomiques (cérébrales par exemple).

L'autoradiographie est réalisée sur des coupes de cerveau de rat préalablement préparées sur lamelles de verre. Ces lames sont trempées dans une solution tampon (pH 7.4) de radiotraceur pendant un temps d'incubation de 20 min puis séchées. Elles sont ensuite exposées à un film radiosensible pendant une heure et les images sont obtenues après lecture par un phosphoimageur.

1.4.4. Tomographie par émission de positons

Les radioligands émetteur de β^+ synthétisés peuvent être injectés à un animal d'étude et soumis à un examen de tomographie par émission de positons (rat : caméra μ TEP ou chat : caméra TEP humaine). Le principe de cette technique d'imagerie est exposé ci-après (Figure 11).

Lors de la désintégration du radioisotope, le positon émis va parcourir une faible distance à travers la matière, jusqu'à perdre toute son énergie cinétique. Il va alors rencontrer un électron produisant ainsi une annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 KeV, émis en coïncidence dans des directions opposées.

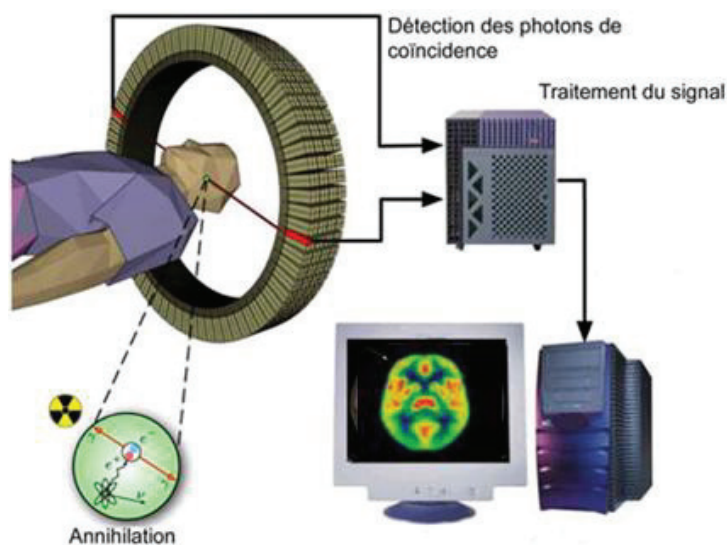


Figure 11 : Principe de la TEP

Le principe de la TEP consiste à détecter les deux photons de coïncidence de 511 KeV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. L'information mesurée correspond donc au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission β^+ .

La distance entre ces deux lieux est appelée libre parcours moyen du positon, elle est déterminée par l'énergie d'émission des positons, et constitue une limite en terme de résolution spatiale. Les libres parcours moyens des radioisotopes les plus utilisés en TEP sont donnés dans le Tableau 2 ci-dessous.⁵²

Isotopes	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O	¹⁸ F
Energie cinétique maximale des β^+ (MeV)	0,98	1,19	1,72	0,63
Energie cinétique moyenne des β^+ (MeV)	0,39	0,49	0,73	0,25
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	3,9	5	7,9	2,3
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6
Période des radioéléments (min)	20,4	10,0	2,1	109,8

Tableau 2 : Caractéristiques physiques des principaux isotopes émetteur de positons utilisés en TEP

Une autre limite intrinsèque en termes de résolution spatiale en TEP provient de la non-colinéarité des deux photons de 511 KeV, résultant de l'annihilation d'un positon qui n'a pas intégralement perdu son énergie cinétique. Ce défaut de colinéarité peut être de l'ordre de 0,5°. La combinaison de ces deux phénomènes constitue une limite intrinsèque en terme de résolution spatiale, propre à la détection de coïncidence, mais qui pour le ¹⁸F est inférieure au millimètre.⁵²

Les photons de coïncidences sont détectés par une série de couronnes de détecteurs élémentaires, situées tout autour du patient pour obtenir une image en trois dimensions. Chaque détecteur est constitué d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur. Les informations mesurées sont ensuite traitées informatiquement pour donner des images TEP.

⁵² O. De Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel et J.F. Gaillard, Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie*, Elsevier, Ed., 35-310-A-10, **2002**

Chapitre 2. Synthèse de radioligands des récepteurs 5-HT₇

2.1. Bibliographie et ligands envisagés

2.1.1. Agonistes

Un des premiers agonistes des récepteurs 5-HT₇ décrit est le dihydroimidazole **II-A** ($K_i = 16,2$ nM, Figure 12).⁵³ Deux autres classes de molécules suivirent cette découverte : les arylpipérazines et les pyrazoles. Les benzisoxazoles pipérazines **II-B**⁵⁴ ont d'abord été décrites comme des ligands des récepteurs D₄ avant d'être identifiés et décrits comme des agonistes du récepteur 5-HT₇ avec de bonnes sélectivités vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}, dopaminergiques et adrénergiques. Cependant une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} a été aussi observée. Le remplacement du phénol (R = H) par un méthoxyphénol (R = OMe) a donné un bon agoniste des récepteurs 5-HT₇ mais a démontré une plus faible sélectivité vis-à-vis d'autres récepteurs.

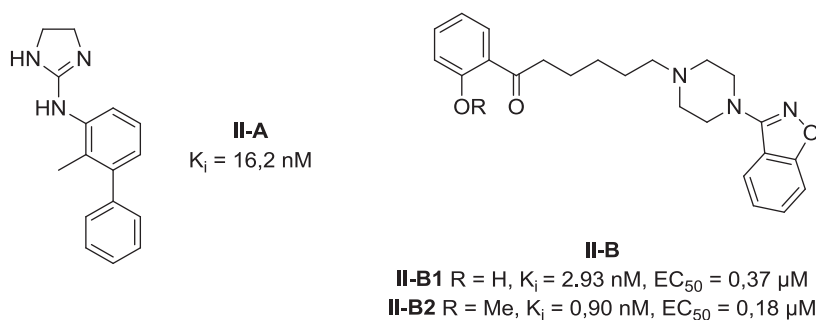


Figure 12 : Premiers agonistes du récepteur 5-HT₇

Par la suite, toujours avec un motif arylpipérazine, des tétrahydronaphtalènes tels que **LP-12** et **LP-44** ont été décrit (Figure 13).⁵⁵ Ils présentent une bonne sélectivité envers les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} avec une affinité modérée pour les récepteurs D₂. Le tétrahydronaphtalène **C** est un agoniste total présentant une bonne sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A} (K_i 5-HT_{1A} / K_i 5-HT₇ = 30) et au moins 100 fois pour les autres types de récepteurs de la sérotonine et d'autres neurotransmetteurs.⁵⁶ Le remplacement de la diisopropylamine (**II-C1**) avec la diméthylamine (**II-C2**) donne un antagoniste des récepteurs 5-HT₇.

⁵³ V. Parikh, W.M. Welch, A.W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 269

⁵⁴ R. Perrone, F. Berardi, N.A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 646

⁵⁵ M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N.A. Colabufo, F. Berardi, and R. Perrone, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4214

⁵⁶ P. Holmberg, D. Sohn, R. Leideborg, P. Caldirola, P. Zlatoidsky, S. Hanson, N. Mohell, S. Rosqvist, G. Nordvall, A.M. Johansson, R. Johansson, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3927

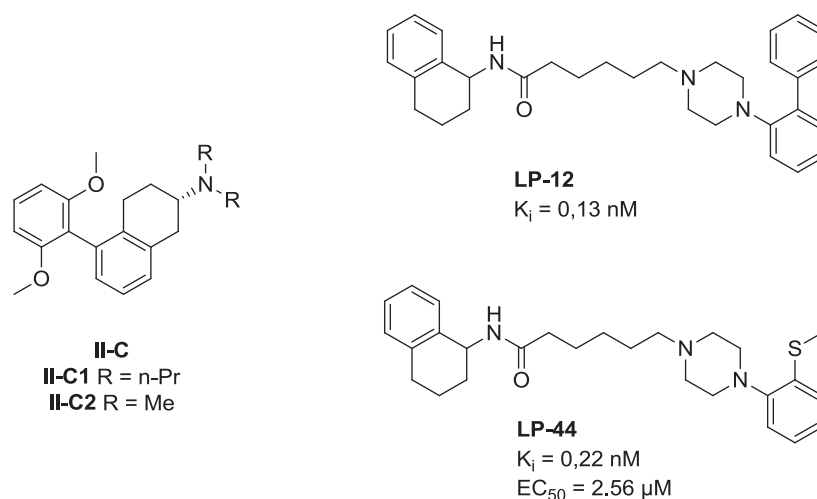


Figure 13 : Les tetrahydronaphtalènes, source d'agonistes

Un brevet revendique l'utilisation d'agoniste des récepteurs 5-HT₇ dans le traitement de la douleur tel que le dérivé pyrazole **AS-19** (Figure 14).⁵⁷ Ce composé possède une sélectivité supérieure à 80 fois pour les autres types de récepteurs de la sérotonine, y compris le récepteur 5-HT_{1A} (K_i 5-HT_{1A} = 7.1 nM). Une structure moins rigide que **AS-19** a été développée donnant le **E-55888** qui a une sélectivité beaucoup plus importante (K_i 5-HT_{1A} / K_i 5-HT₇ = 280 et K_i 5-HT_{1D} / K_i 5-HT₇ = 112.7).⁵⁸

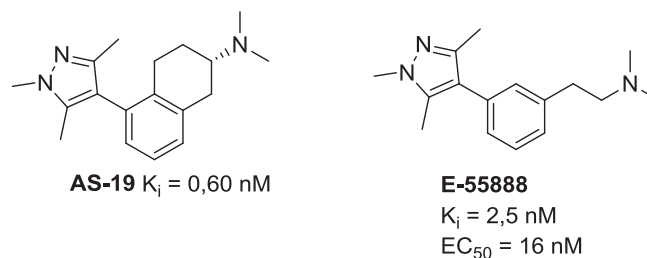


Figure 14 : Les agonistes sélectifs du récepteur 5-HT₇

En 2003, un pharmacophore des agonistes du récepteur 5-HT₇ est décrit (Figure 15)⁵⁹, s'appuyant sur les agonistes déjà décrit afin de fournir une structure 3D. Pour obtenir un agoniste des récepteurs 5-HT₇, différents groupes sont nécessaires : deux groupements hydrophobes, un atome positivement ionisable tel que l'azote et un accepteur de liaison hydrogène.

⁵⁷ J.M. Vela hernandez, A.T. Jover, H.H. Buschmann, L. Romero-Alonso, WO 2008/000495, **2008**

⁵⁸ A. Brenchat, M. Rocasalbas, D. Zamnillo, M. Hamon, J.M. Vela, L. Romero, *Adv. Pharmacol. Sci.*, **2012**, 2012,

1

⁵⁹ E.S. Vermeulen, A.W. Schmidt, J.S. Sprouse, H.V. Wikström, C.J. Grol, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 5365

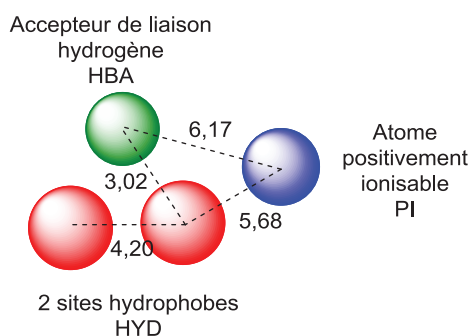


Figure 15 : Pharmacophore des agonistes

2.1.2. Antagonistes

Par criblage à haut débit, le sulfonamide **SB-258719** a été identifié comme le premier antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇ (Figure 16).⁶⁰ Une optimisation de l'affinité et de la sélectivité a fourni le **SB-269970** qui est 100 fois plus sélectif par rapport à toute une gamme de récepteurs du système nerveux central (SNC), incluant les récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques et dopaminergiques.⁶¹

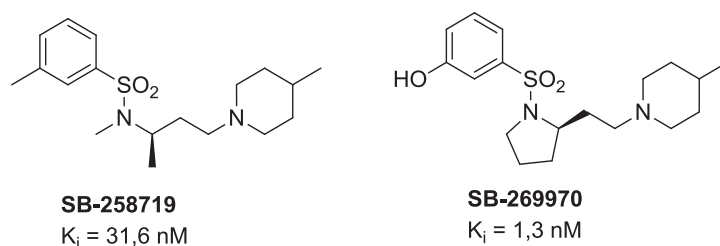


Figure 16 : Premiers antagonistes des récepteurs 5-HT₇

Des études *in vivo* visant à améliorer la clairance rapide du **SB-269970** chez le rat a abouti à l'indole **SB-656104** (Figure 17) possédant une clairance plus faible et une meilleure biodisponibilité.⁶² L'amélioration du profil pharmacocinétique du **SB-656104** a été néfaste à sa sélectivité *in vitro*. Identifié dans une autre série, l'amide **II-D** est un antagoniste des récepteurs 5-HT₇ présentant une bonne sélectivité vis-à-vis des sous-types des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂.⁶³

⁶⁰ I.T. Forbes, S. Dabbs, D.M. Duckworth, A.J. Jennings, F.D. King, P. J. Lovell, A.M. Brown, L. Collin, J.J. Hagan, D.N. Middlemiss, G.J. Riley, D.R. Thomas, N. Upton, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 655

⁶¹ P.J. Lovell, S.M. Bromidge, S. Dabbs, D.M. Duckworth, I.T. Forbes, A.J. Jennings, F.D. King, D.N. Middlemiss, S.K. Rahman, D.V. Saunders, L.L. Collin, J.J. Hagan, G.J. Riley, D.R. Thomas, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 342

⁶² D.R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A.D. Gribble, P. Jeffrey, A.J. Stevens, N.J. Deeks, P.J. Eddershaw, S.H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C.M. Scott, M.J. Hill, D.N. Middlemiss, J.J. Hagan, G.W. Price, I.T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *139*, 705

⁶³ I.T. Forbes, D.G. Cooper, E.K. Dodds, S.E. Douglas, A.D. Gribble, R.J. Ife, A.P. Lightfoot, M. Meeson, L.P. Campbell, T. Coleman, G.J. Riley, D.R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1055

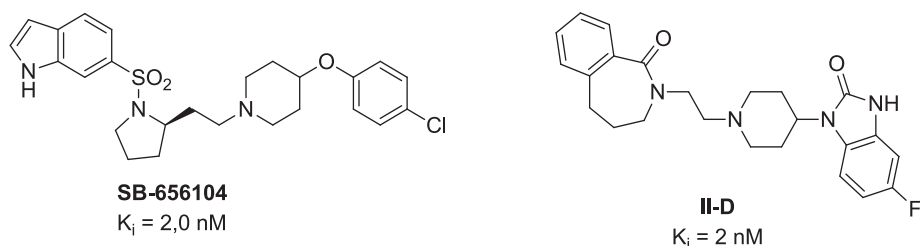


Figure 17 : Antagonistes possédant un groupement pyridyle

La tétrahydropyridine **II-E1** (Figure 18) est décrite comme 47 fois plus sélective envers les récepteurs 5-HT₂ tout en présentant aussi une sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₆ et D₂.⁶⁴ La tétrahydrocarboline **II-E2** a quant à elle montré de meilleures sélectivités envers des autres sous types de récepteurs à la sérotonine.⁶⁵ D'autres modifications d'hétérocycles ont été effectuées pour conduire au dérivé tétrahydrothiènopiridyle **II-E3**.⁶⁶

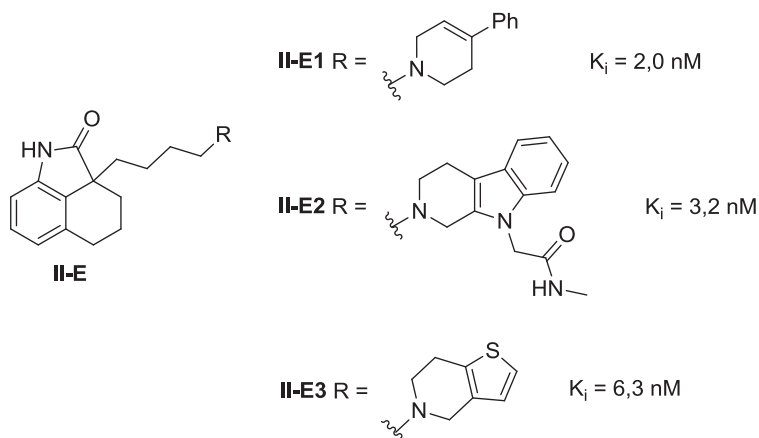


Figure 18 : Antagonistes de type tétrahydrobenzoindolone

En 2000, à partir de toutes ces structures antagonistes, le premier pharmacophore des antagonistes des récepteurs 5-HT₇ est décrit (Figure 19).⁶⁷ La structure de base requise pour l'antagonisme des récepteurs 5-HT₇ comporte un noyau aromatique hydrophobe, un centre positivement ionisable correspondant à un atome d'azote, un accepteur de liaison hydrogène et une région hydrophobe.

⁶⁴ C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 42, 533

⁶⁵ C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2197

⁶⁶ C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2549

⁶⁷ M.L. Lopez-Rodriguez, E. Porras, B. Benhamu, J.A. Ramos, M.J. Morcillo, J.L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 1097

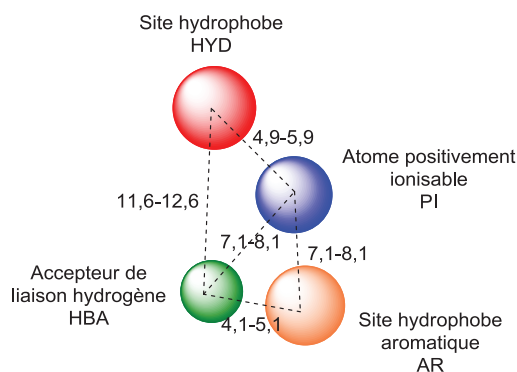


Figure 19 : Pharmacophore des antagonistes

L'atropoisomère de la phénylporphine **II-F** (Figure 20) synthétisé en 2001, présente une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT₇ et une bonne sélectivité envers les récepteurs 5-HT_{1A} et D_{2A}.⁶⁸ Des brevets décrivent de nombreuses structures de type tétrahydroisoquinoline sulfonamide (**II-G**, **II-H**, **II-I**) avec de bonnes valeurs d'IC₅₀.⁶⁹ L'antagoniste le plus récemment décrit est l'octahydroisoquinoline **II-J** possédant une sélectivité supérieure à 80 fois pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 480 fois pour les 5-HT_{2A} et 150 fois pour les 5-HT₆.⁷⁰

⁶⁸ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A.M. Johansson, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1337

⁶⁹ a) A.T Jover, S.Y. Minguez, J.M. Prio, L.R. Alonso, A.D. Zueras, H.H. Buschmann, *US 2006/142332*, **2006** ; b) A.T Jover, J.M. Prio, S.Y. Minguez, M.G. Lopez, A.D. Zueras, L.R. Alonso, H.H. Buschmann, *WO 2006/018308*, **2006** ; c) A.T Jover, J.M. Prio, S.Y. Minguez, M.G. Lopez, A.D. Zueras, L.R. Alonso, H.H. Buschmann, *WO 2006/018309*, **2006** ; d) A.T Jover, S.Y. Minguez, J.M. Prio, L.R. Alonso, A.D. Zueras, H.H. Buschmann, *US 2006/142321*, **2006**

⁷⁰ P.Zajdel, K. Marciniec, A. Maślankiewicz, M.H. Paluchowska, G. Satała, A. Partyka, M. Jastrzębska-Więsek, D. Wróbel, A. Wesołowska, B. Duszyńska, A.J. Bojarski, M. Pawłowski, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 6750

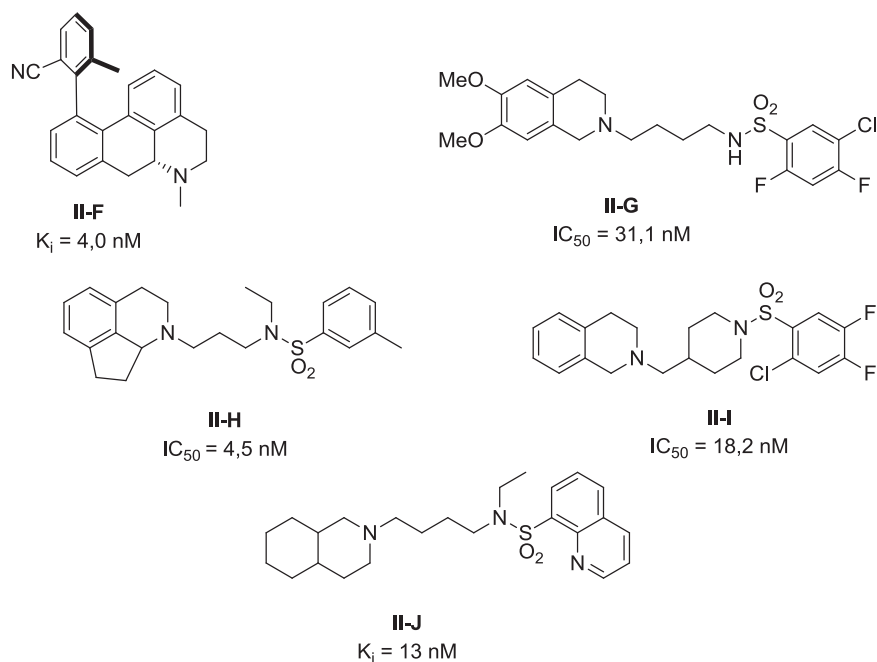


Figure 20 : Derniers antagonistes décrits

2.1.3. Radioligands

Peu de radioligands des récepteurs 5-HT₇ ont été synthétisés à ce jour (Figure 21). Tout d'abord en 2002, la méthylation au ¹¹C du dérivé tétrahydrobenzoindolone [¹¹C]DR4446 est publiée et il est ainsi le premier radioligand des récepteurs 5-HT₇ à être synthétisé.⁷¹ Il présente des marquages spécifiques au niveau du cerveau, notamment au niveau du thalamus.

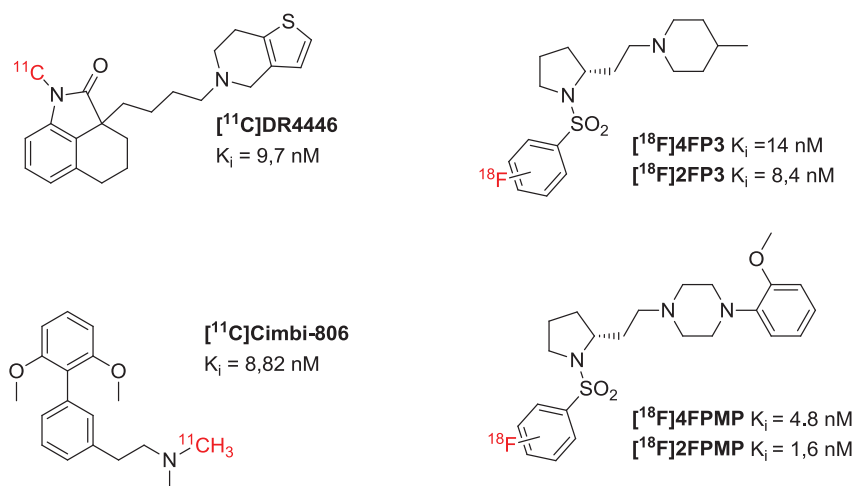


Figure 21 : Radioligands des récepteurs 5-HT₇

⁷¹ M.R. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Suhara, *J. Labelled Compd. Rad.*, **2002**, 45, 857

Il a fallu attendre 2011 pour voir l'apparition de nouveaux radioligands des récepteurs 5-HT₇. Notre groupe a publié 4 nouveaux radioligands marqués au fluor 18,⁷² s'inspirant de la structure du **SB-269970**. Des études *in vitro* chez le rat ont montré que seulement la série **FP3** présente un marquage spécifique. La série **FPMP** présente une composante 5-HT_{1A} non négligeable malgré de très bonnes affinités pour le récepteurs 5-HT₇.

En 2012, le groupe de Knudsen⁷³ publie la synthèse du [¹¹C]**Cimbi-806**, un radioligand présentant une structure biphényle (Figure 21). Malgré une rapide pénétration dans le cerveau et seulement deux métabolites polaires observés, le [¹¹C]**Cimbi-806** n'est pas déplacé par l'antagoniste sélectif **SB-269970** ce qui tend à démontrer un marquage non spécifique au niveau cérébral.

2.1.4. Ligands envisagés

Afin d'améliorer la première série de ligands développée dans le groupe, la modification de leur structure afin d'augmenter leurs affinités pour les récepteurs 5-HT₇ ainsi que leur sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A} a été envisagée.

Le groupe de Guillaumet⁷⁴ a étudié l'influence de la longueur de chaîne séparant les deux atomes d'azotes des hétérocycles sur des ligands 5-HT₇ de type benzoimidazolone *N,N*-disubstitués (Figure 22).

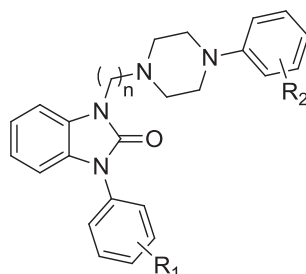


Figure 22 : Etude de la longueur de chaîne sur des ligands de type benzoimidazolone

L'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle ($n = 2-6$) a conduit à une augmentation de l'affinité pour les récepteurs 5-HT₇ ainsi que de la sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A}.

De plus, en 2008 des travaux sur des ligands des récepteurs 5-HT₇ de type indolinone, substitué en 3 par une chaîne alkyl pipérazine, a montré que la nature de l'aromatique porté par un

⁷² J. Andries, L. Lemoine, D. Le Bars, L. Zimmer, T. Billard, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3455

⁷³ M.M. Herth, H.D. Hansen, A. Ettrup, A. Dyssegaard, S. Lehel, J. Kristensen, G.M. Knudsen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 4574

⁷⁴ E. Badarau, F. Suzenet, A.J. Bojarski, A-L. Fînar, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1600

des atomes d'azote de la pipérazine, comme notamment le 4-chlorophényle, pouvait avoir un effet important sur l'affinité et la sélectivité des ligands pour les récepteurs 5-HT₇.⁷⁵

A partir des résultats publiés, nous avons envisagé de modifier les séries **FP3** et **FPMP** (Figure 21), précédemment synthétisées au laboratoire, en augmentant la longueur de chaîne entre le noyau pyrrolidine et la pipérazine/pipéridine (Figure 23). L'effet de différentes pipérazines, telles que la *N*-(4-chlorophényl)pipérazine et la *N*-2-pyridylpipérazine, sur l'affinité et la sélectivité a aussi été étudié.

Les premiers ligands envisagés **F3P3**, **F3MP**, **F3CP** et **F3PP** (Figure 23) posséderont donc une chaîne homologuée d'un carbone par rapport aux **FP3** et **FPMP** ce qui correspond à 4 carbones séparant les deux atomes d'azote.

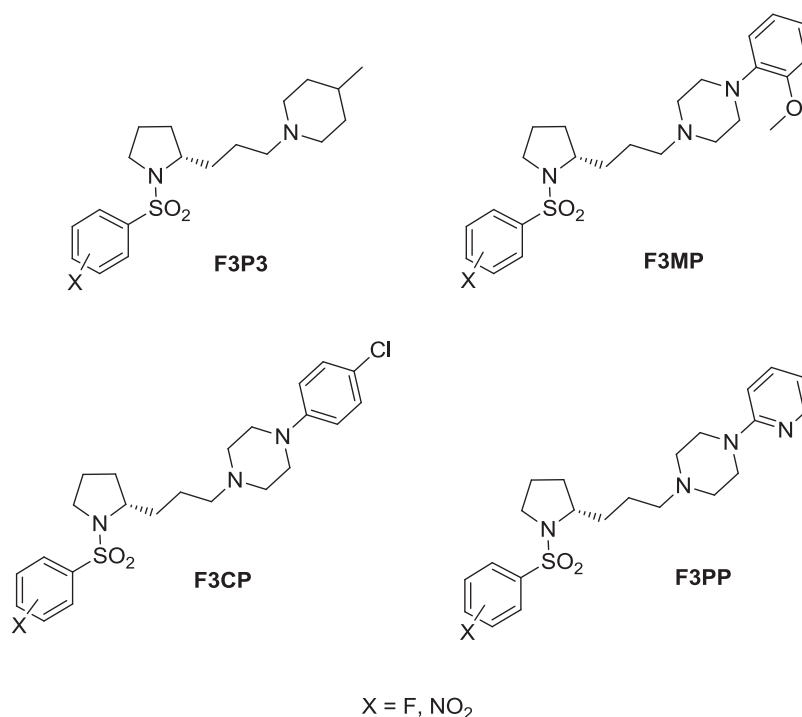


Figure 23 : Ligands envisagés

Les ligands **FP3** et **FPMP** de la première série ont montré que les énantiomères S sont plus affins des récepteurs 5-HT₇ que les énantiomères R, par conséquent, seuls les composés de stéréochimie S seront synthétisés dans cette étude.

En plus des ligands fluorés synthétisés, il sera nécessaire de synthétiser les molécules précurseurs du radiomarquage. Le marquage au fluor 18 s'effectue par substitution nucléophile

⁷⁵ B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedus, S. Udvari, I. Gacsályi, T. Mezei, K. Pallagi, H. Kompagne, G. Lévy, A. Egyed, L.G. Hársing, Jr., M. Spedding, G. Simig, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2522

aromatique⁷² et nécessite donc la présence d'un groupement partant en *ortho* ou *para* du groupement électroattracteur SO₂ sur la molécule précurseur. Le groupement nitro ayant déjà fait ses preuves lors des marquages des séries précédentes **FP3** et **FPMP**.⁷² les précurseurs nitro en position *ortho* et *para* seront synthétisés.

2.2. Synthèse des ligands

Du fait de la courte demi-vie du fluor 18, une stratégie de synthèse permettant de l'introduire lors de la dernière étape a été établie. De plus, une partie de la molécule étant commune à tous les ligands envisagés, une méthode de synthèse divergente à partir d'un intermédiaire commun **II-1** a été élaboré suivant le schéma rétrosynthétique décrit ci-dessous (schéma 1).

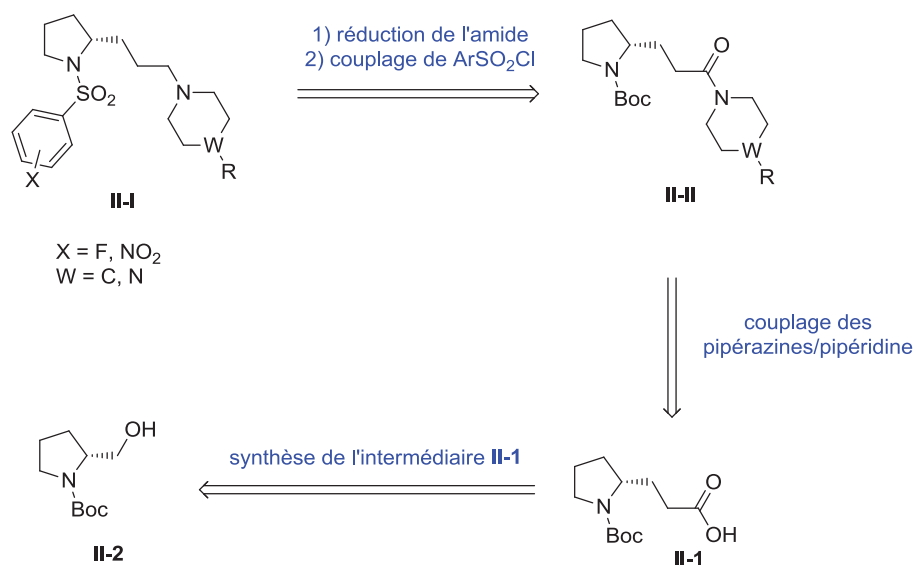


Schéma 10 : Rétrosynthèse envisagée

Les ligands **II-I** peuvent être obtenus à partir du (*R*)-Boc-prolinol **II-2**. L'introduction du bras espaceur par réaction de Wittig sur l'aldéhyde correspondant permettrait d'obtenir l'ester avec la bonne longueur de chaîne. Le couplage peptidique entre l'acide commun **II-1** correspondant et les différentes pipérazines/pipéridine donnera l'amide **II-II** qui sera ensuite réduit. Finalement l'étape de couplage avec les chlorures d'arylsulfonyles *ortho* et *para*, F et NO₂ substitués formera les composés **II-I**. Cette voie de synthèse sera valable pour tous les ligands ciblés.

2.2.1. Synthèse de l'intermédiaire commun II-1

De par l'instabilité de l'aldéhyde purifié (épimérisation en α possible), deux étapes monotopes séquentielles ont été réalisées (Schéma 11) s'inspirant de la méthode de Frost⁷⁶ à partir du (*R*)-Boc-prolinol **II-2**. La première étape formant l'aldéhyde **II-3** est réalisée en présence de periodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane pendant 1 heure. L'ajout de THF et de l'ylure de Wittig permet d'obtenir **II-4a** avec un rendement global de 95 % après purification.

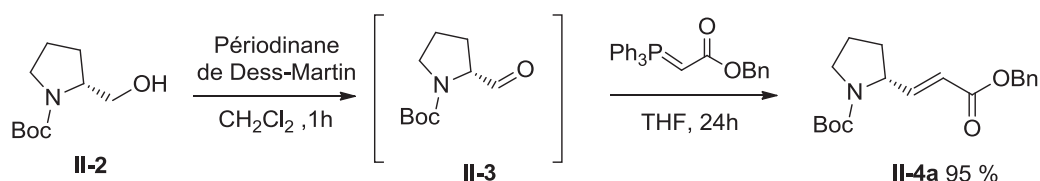


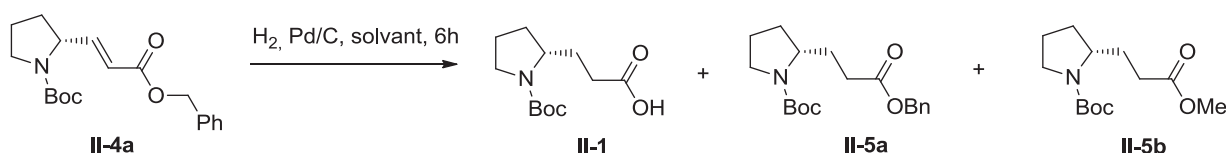
Schéma 11 : Synthèse de l'ester II-4a

L'ester benzylique **II-4a** est ensuite engagé dans une hydrogénation au palladium sur charbon afin de donner le composé **II-1** déprotégé (Tableau 3).⁷⁷ Cependant cette réaction n'a jamais été totale et des sous-produits ont été identifiés. Selon les conditions de réactions, l'ester méthylique **II-5b** et le composé hydrogéné **II-5a** sont obtenus respectivement par une réaction de transestérification avec le solvant (entrée 2) ou simple hydrogénation de la double liaison (entrées 3 et 4). En effet, en 1999, Monache⁷⁸ a décrit une réduction sélective de la double liaison en présence du groupement protecteur Boc sur une amine et d'un groupement benzylester à l'aide de Pd/C dans l'acétate d'éthyle.

⁷⁶ L. Zoute, G. Kociok-Kohn, C.G. Frost, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2491

⁷⁷ V. Loukas, C. Noula, G. Kokotos, *J. Peptide Science*, **2003**, 9, 312

⁷⁸ D. Misti, G. Zappia, G.D. Monache, *Synthesis*, **1999**, 5, 873



Entrée	« Pd » ^a	Solvant	Produit	Rendement ^b
1	A (1 eq.)	EtOH	II-1	55 %
2	A (1 eq.)	MeOH	II-1 et II-5b	16 % et 51 %
3	B (1 eq.)	EtOH	II-5a	57 %
4	B (1 eq.)	MeOH	II-5a	71 %

^a Pd A : Pd/C 10 %, ancien (Acros – *palladium on activated carbon, 10% Pd, unreduced*); Pd B : Pd/C 10 %, neuf (Aldrich – *palladium on carbon extent of labelling: 10 wt. % loading, matrix activated carbon support*)

^b rendement isolé

Tableau 3 : Réduction de la double liaison et de l'ester benzylique

La différence de qualité du Pd/C et des matrices utilisées semble influencer la réaction d'hydrogénation. En effet, le palladium le plus ancien présent au laboratoire, forme modérément le composé **II-1** mais donne majoritairement la réaction de transestérification lorsque la réaction est réalisée dans le méthanol. Quant au palladium neuf, sur matrice activée, il montre uniquement la formation du produit **II-5a** quelque soit le solvant avec un rendement élevé dans le méthanol. L'ester benzylique **II-5a** formé sera alors saponifié dans des conditions non épimérisante pour donner l'acide **II-1**.⁷⁹ Sur ces deux étapes un rendement de 71 % est obtenu (Schéma 12).

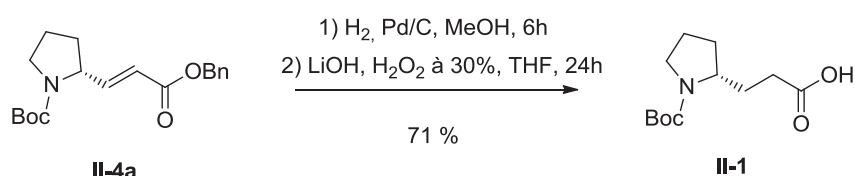


Schéma 12: Réduction et saponification

L'ylure de Wittig benzylé était utilisé dans le seul intérêt de réaliser en une seule étape la réduction de la double liaison et l'hydrogénolyse de l'ester benzylique. Cependant, les résultats issus de l'hydrogénation montrent que ces deux réactions *one pot* sont difficilement réalisables. Par conséquent, l'ylure de Wittig méthylé étant moins cher, ce dernier sera préféré dans la suite des réactions. (Schéma 13).

⁷⁹ D.A. Evans, T.C. Britton, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6141

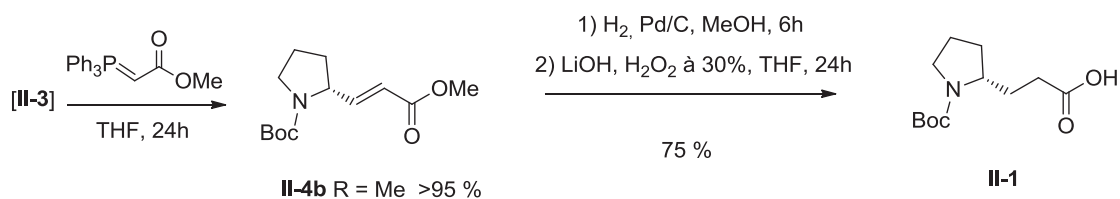


Schéma 13 : Synthèse de l'acide II-1 à partir de l'ylure méthylé

Après la réaction de Wittig, la double liaison est réduite par hydrogénation catalytique à l'aide de Pd/C et l'ester méthylique **II-4b** est saponifié en présence de LiOH/H₂O₂ afin d'éviter toute épimérisation en α .⁷⁹ Un rendement légèrement supérieur à la synthèse partant de **II-4a** est obtenu. L'acide **II-1** synthétisé est l'intermédiaire commun à la synthèse de tous les ligands 5-HT₇ envisagés.

2.2.2. Synthèse de ligands de type pipéridine : F3P3

2.2.2.1. Couplage peptidique et réduction de l'amide

Le couplage de la méthylpipéridine est réalisé en présence des agents de couplage EDC et HOBT dans le DMF et le CH₂Cl₂ (Schéma 14). Un rendement similaire dans les deux solvants a été obtenu, néanmoins le traitement de la réaction et la purification du produit ont été plus aisés lorsque celle-ci est effectuée dans le dichlorométhane. Un rendement correct de 48 % est obtenu.

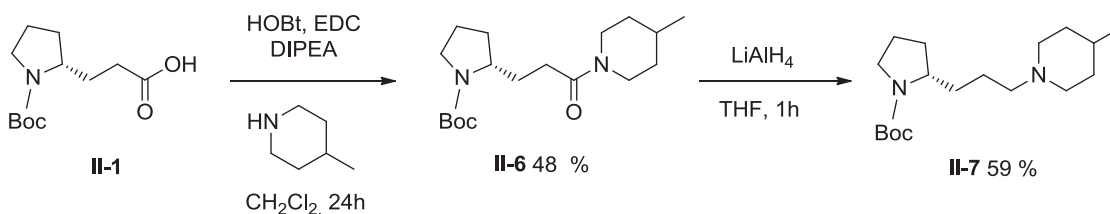


Schéma 14 : Synthèse de l'intermédiaire II-7

La réduction de **II-6** par LiAlH₄ est réalisée à 0°C pendant 1 heure avec un bon rendement de 59 %.

2.2.2.2. Déprotection du Boc et couplage des chlorures de sulfonyle

La déprotection du Boc est réalisée à l'aide de TFA dans le CH₂Cl₂, puis après évaporation, le sel de TFA **II-8** est directement engagé dans la réaction de couplage avec les chlorures de sulfonyle en présence d'un excès de triéthylamine pour neutraliser le TFA présent (Schéma 15). Les rendements décrits sont obtenus sur les deux étapes.

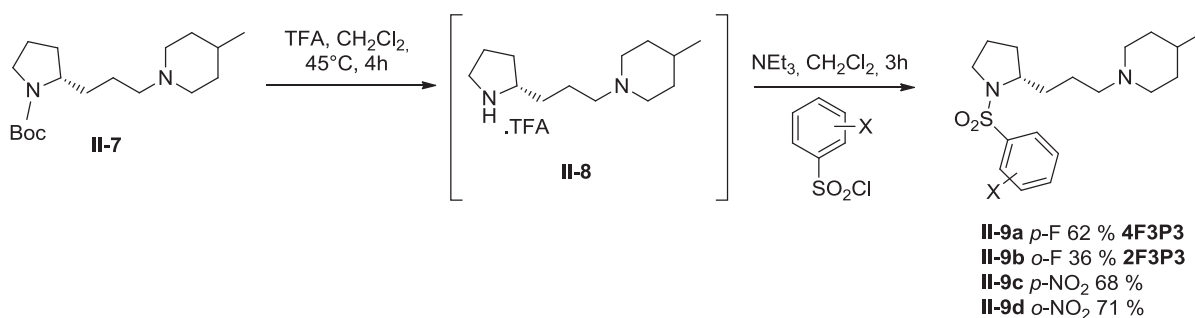


Schéma 15 : Synthèse des molécules II-9 de type méthylpipéridine

Les ligands fluorés synthétisés serviront à effectuer les tests d'affinités sur le récepteur 5-HT₇ et les précurseurs nitrés pourront être radiomarqués au fluor 18.

2.2.3. Synthèse de ligands de type arylpipérazine : F3MP, F3CP

2.2.3.1. Couplage peptidique et réduction de l'amide

A partir de l'acide **II-1** préalablement synthétisé, la *o*-méthoxyphénylpipérazine et la *p*-chlorophénylpipérazine ont été couplées en présence de EDC et HOBT (Schéma 16).

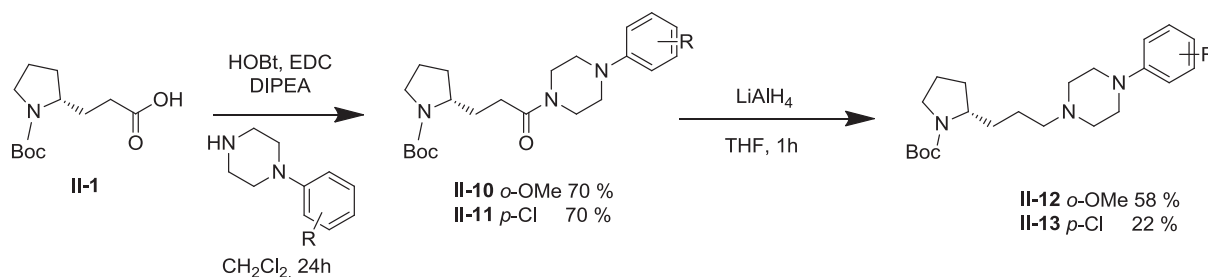


Schéma 16 : Synthèse des intermédiaires II-12 et II-13

Comme décrit dans la première série de ligands 5-HT₇ **FPMP** et **FP3**, le couplage peptidique a été réalisé dans le DMF pour la *o*-méthoxyphénylpipérazine. Cependant de faibles rendements entre 26 et 35 % ont été observés. La réaction dans le dichlorométhane a montré un très bon rendement de 70 % et confirme donc le choix de ce solvant, comme avec la pipéridine (cf. 2.2.2.1). Il a aussi été confirmé avec la *p*-chlorophénylpipérazine.

Lors de la réduction du composé *p*-chloré **II-11**, un faible rendement de 22 % du produit **II-13** a été obtenu mais un sous-produit de la réaction a pu être isolé à 26 %. Il s'agit du composé où uniquement le groupement Boc est réduit en méthyle. En effet, O'Brien⁸⁰ décrit en 2001 la réduction simultanée d'un groupement Boc et d'un amide en présence de LiAlH₄ à température ambiante

⁸⁰ J.R. Harrison, P. O'Brien, *Synthetic Communication*, **2001**, 31, 1155

pendant 17 h sur un noyau pyrrolidine. Cependant, la réduction de l'amide étant en général plus rapide que celle du Boc, après une heure de réaction à 0°C uniquement le produit amide réduit a été observé sur les autres substrats (pipéridine ou *o*-méthoxyphénylpipérazine). Dans le cas de **II-11** la compétition entre les deux réductions semble s'effectuer dès le début de la réaction, ce qui conduit à un faible rendement.

2.2.3.2. Déprotection du Boc et couplage des chlorures de sulfonyle

De même que précédemment, les molécules **II-12** et **II-13** ont été déprotégées à l'aide de TFA (Schéma 17). Des rendements corrects de sulfonation ont été obtenus pour les deux séries de ligands **II-15** et **II-17**.

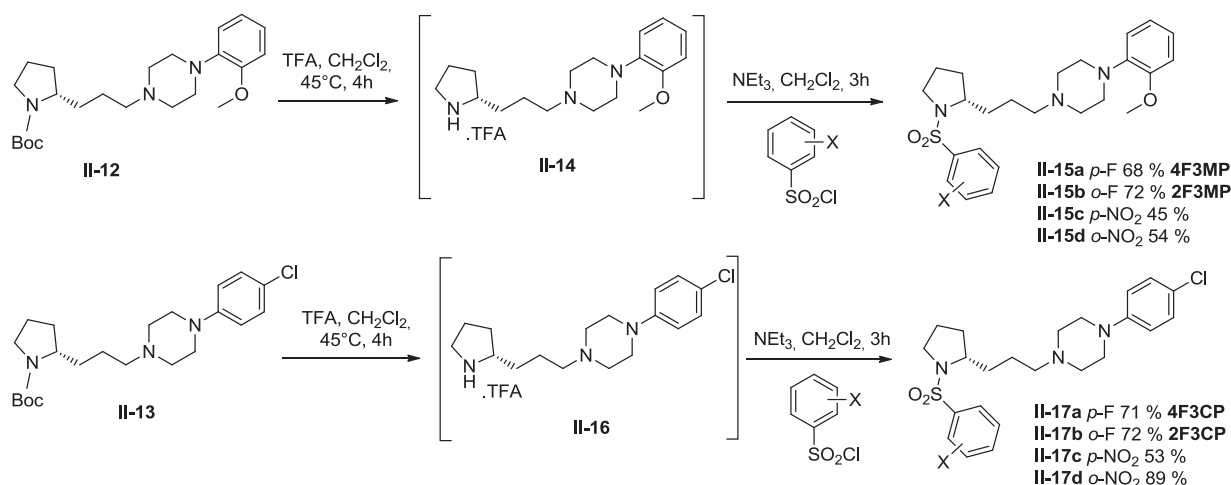


Schéma 17 : Synthèse des molécules **II-15** et **II-17** de type arylpipérazine

2.2.4. Synthèse de ligands de type pyridylpipérazine : F3PP

Le ligand **II-21b** *o*-substitué de type pyridylpipérazine a été synthétisé suivant la même voie que les composés **F3P3**, **F3MP**, **F3CP** (Schéma 18). L'acide **II-1** a été engagé dans le couplage peptidique avec EDC et HOBt pour donner un rendement de 37 %. La réduction de l'amide **II-18** en **II-19** a été effectuée avec un rendement de 41 %. Ce faible résultat est sûrement dû à la formation du composé où le Boc a été réduit en méthyle (cf. 2.2.3.1), mais ce composé n'a pas été isolé. La déprotection et le couplage des chlorures d'acide se sont effectués avec de bons rendements.

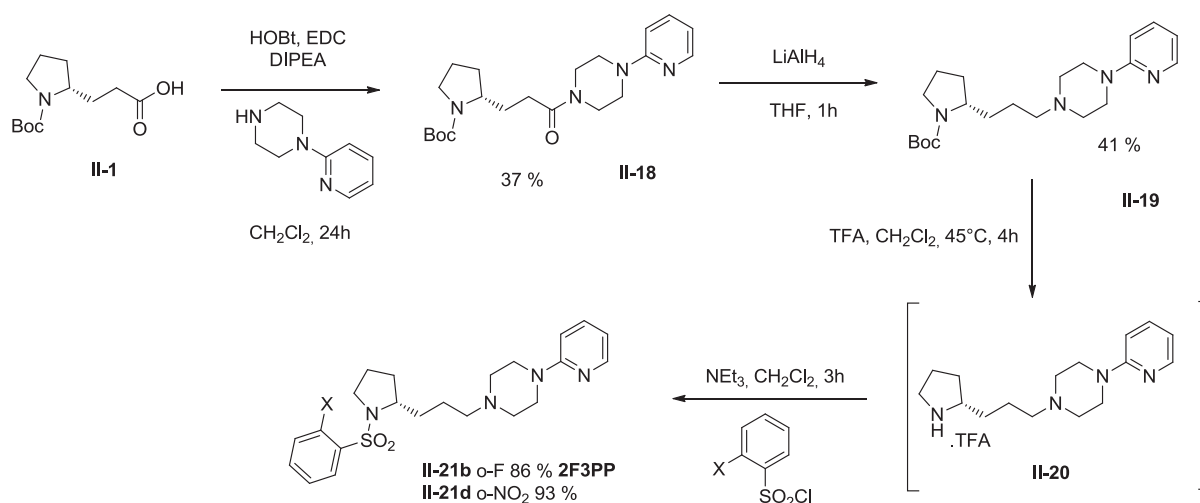


Schéma 18 : Synthèse des molécules II-21 de type pyridylpipérazine

2.2.5. Affinité, sélectivité et lipophilie

Les tests d'affinité pour le récepteur 5-HT₇ ont été réalisés pour les 7 ligands synthétisés, ainsi que pour le récepteur 5-HT_{1A}, principal compétiteur. Les calculs de log D_{7,4} ont aussi été effectués à partir d'ACD Labs® afin de connaître la lipophilie des molécules (Tableau 4).

	2F3P3	4F3P3	2F3MP	4F3MP	2F3CP	4F3CP	2F3PP
Log D_{7,4}	1.58	2.07	3.70	4.20	4.50	5.00	1.89
K_i (5-HT₇) nM	7.6	16	1.9	2.6	0.22	0.32	0.17
K_i (5-HT_{1A}) nM	>10 ³	>10 ³	4.1	6.8	54.0	64.0	9.4

Tableau 4 : Lipophilie, affinité et sélectivité

De très bonnes affinités *in vitro* sont obtenues pour les ligands **F3MP**, **F3CP** et **F3PP**. Les K_i sont inférieurs à 1 nM pour les **F3CP** qui possèdent cependant une lipophilie élevée. Par comparaison à la première génération de ligands 5-HT₇ synthétisés au laboratoire, aucune variation significative d'affinité et de sélectivité n'a été observée après homologation (Tableau 5).

	2FP3	4FP3	2FPMP	4FPMP
Log D_{7,4}	1.43	1.92	3.89	3.38
K_b (5-HT₇) nM	8.4	14	4.8	1.6
IC₅₀ (5-HT_{1A}) nM	>10 ³	>10 ³	>10 ³	>10 ³
EC₅₀ (5-HT_{1A}) nM	>10 ³	>10 ³	140	58

Tableau 5 : Lipophilie, affinité et sélectivité des ligands de 1ère génération FP3 et FPMP

2.2.6. Radiomarquage, évaluation biologique et imagerie TEP

2.2.6.1. Radiosynthèse

Comme décrit dans le chapitre 1.3.2, le radiomarquage des 4 précurseurs a été réalisé par substitution nucléophile aromatique du groupement nitro dans des conditions classiques, précédemment mises au point au laboratoire,⁷² à 150°C dans le DMSO en présence de Kryptofix®.

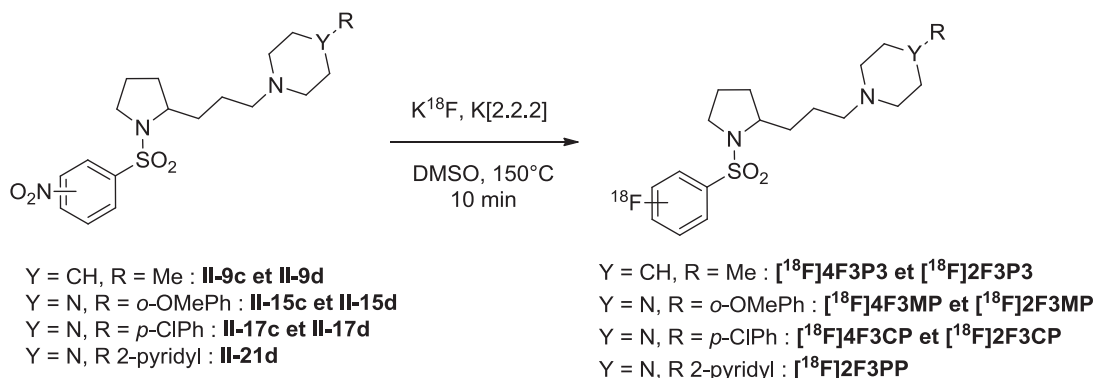


Schéma 19 : Radiomarquage des précurseurs

Les radiomarquages des différents précurseurs ont donné des rendements radiochimiques satisfaisants de 17 à 42 %, corrigés de la décroissance (EOB : *End Of Bombardment*, fin de bombardement). Les molécules radiomarquées ont été obtenues avec une pureté chimique et radiochimique > 95% et avec des activités spécifiques de 75 à 120 GBq/μmol.

Entrée	Composé	RCY (EOB) ^a	Activité spécifique (EOS) ^b
1	[¹⁸ F] 4F3P3	39% (n=4)	105 GBq/μmol
2	[¹⁸ F] 2F3P3	20% (n=4)	98 GBq/μmol
3	[¹⁸ F] 4F3MP	42% (n=4)	75 GBq/μmol
4	[¹⁸ F] 2F3MP	17% (n=7)	115 GBq/μmol
5	[¹⁸ F] 4F3CP	23% (n=4)	100 GBq/μmol
6	[¹⁸ F] 2F3CP	24% (n=4)	80 GBq/μmol
7	[¹⁸ F] 2F3PP	16% (n=4)	90 GBq/μmol

^a calculé à partir de l'activité du fluor 18 récupéré sur la résine. Moyenne des rendements radiochimiques (RCY) de différents radiomarquages (entre parenthèse le nombre de radiomarquage effectué)

^b EOS: *End of synthesis*, fin de synthèse

Tableau 6 : Rendements radiochimiques et activités spécifiques

Ces différents radioligands ont par la suite été formulés dans du sérum physiologique (NaCl à 0,9%) afin d'effectuer les études biologiques autoradiographiques et les acquisitions d'images par μ TEP.

2.2.6.2. *Autoradiographie in vitro*

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₇ présentant une densité importante notamment dans le cortex et l'hippocampe au niveau cérébral (Figure 24),⁶ les autoradiographies *in vitro* ont été réalisées sur des coupes de cerveau de rat dans la région hippocampique. Plusieurs expériences autoradiographiques ont été réalisées afin de déterminer la spécificité du marquage au niveau cérébral, en fonction de sa localisation mais également par ajout d'un antagoniste de référence des récepteurs 5-HT₇: le **SB269970**.

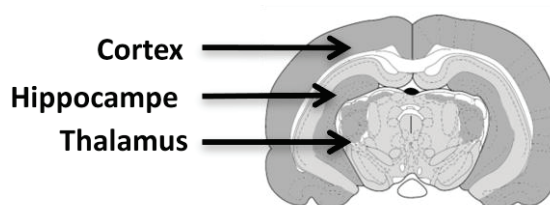


Figure 24 : Localisation des récepteurs 5-HT₇ et autoradiographie du 2F3P3

La mise en présence des coupes de cerveau dans la zone hippocampique avec les 7 différents radioligands pendant 20 min puis la révélation sur film radiosensible a permis d'obtenir les autoradiographies de contrôle. Pour les ligands [¹⁸F]2F3P3, [¹⁸F]4F3P3, [¹⁸F]2F3MP, [¹⁸F]4F3MP et [¹⁸F]2F3PP (Figure 25) la fixation cérébrale semble cohérente avec la cible visée. En effet, les zones les plus sombres correspondent à une concentration en radiotraceur plus importante et donc à un marquage plus important. Ainsi, les zones corticales et hippocampiques, riches en récepteurs 5-HT₇, sont fortement marquées par rapport aux autres parties du cerveau. Par contre, les radioligands [¹⁸F]2F3CP et [¹⁸F]4F3CP semblent se fixer de manière non spécifique au niveau du cerveau, très certainement à cause de leur trop grande lipophilie.

Une étude de compétition avec les mêmes ligands froids (1 μ M) a été réalisée pour confirmer cette fixation spécifique. Les sites spécifiques étant saturables, c'est-à-dire en nombre limité, un excès de ligand froid masquera complètement la liaison spécifique. Dans le cas d'une fixation spécifique un déplacement total du radioligand devrait être observé.

Le [¹⁸F]2F3P3, [¹⁸F]2F3PP et [¹⁸F]4F3MP semblent montrer un déplacement important par compétition avec le ligand froid ce qui laisse envisager un marquage spécifique du radioligand. Le [¹⁸F]4F3P3 et le [¹⁸F]2FPMP montrent quant à eux peu de déplacement. Le [¹⁸F]2F3CP et [¹⁸F]4F3CP,

de part leur trop grande lipophilie et donc leur fixation totalement non spécifique, n'ont montré aucun déplacement par le ligand froid.

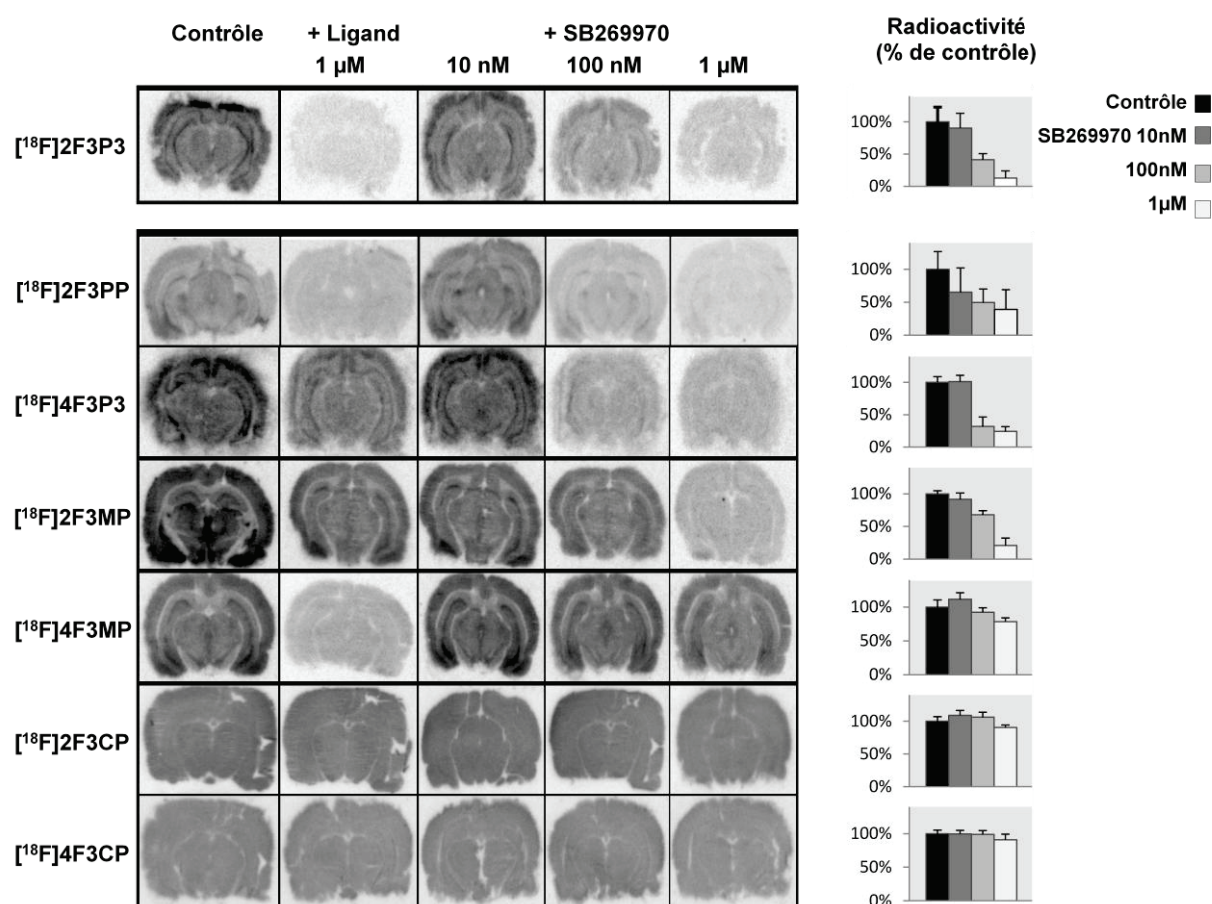


Figure 25 : Autoradiographie *in vitro* de contrôle et déplacement par le ligand non-radioactif et le SB269970, antagoniste des 5-HT₇

Afin de s'assurer d'un marquage sélectif des radioligands, ces derniers ont été placés en compétition avec un ligand connu des récepteurs 5-HT₇, l'antagoniste **SB269970**, à différentes concentrations (10 nM, 100 nM, 1 µM). Grâce au traitement des images, la radioactivité observée a permis de calculer le pourcentage de contrôle restant, et ainsi d'accéder à la quantité de radioligand ayant été déplacé par le **SB269970**. De manière cohérente avec les résultats obtenus précédemment, les radioligands [¹⁸F]2F3CP et [¹⁸F]4F3CP ne montrent aucun déplacement par le **SB269970** car ils présentent un marquage non spécifique au niveau du cerveau.

Le [¹⁸F]4F3MP qui a montré un déplacement par le ligand non-radioactif, montre très peu de déplacement par le **SB269970**, ce qui laisse envisager un manque de sélectivité pour les récepteurs 5-HT₇, probablement lié à la composante 5-HT_{1A} de cette molécule déterminée *in vitro*. Le [¹⁸F]2F3MP est déplacé uniquement aux fortes concentrations de **SB269970**, ce qui tend à montrer que sa sélectivité pour le récepteur 5-HT₇ n'est pas totale. Ceci est également cohérent avec l'affinité 5-HT_{1A}

mise en évidence par les études de liaison (*binding*) réalisées *in vitro*. Par contre, les ligands [^{18}F]2F3P3, [^{18}F]4F3P3 et [^{18}F]2F3PP montrent un déplacement par le **SB269970** à de plus faibles concentrations, démontrant ainsi une bonne sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₇.

2.2.6.3. Imagerie par μTEP

Le rat a été à nouveau utilisé comme modèle *in vivo* en imagerie μTEP . Cet examen permet de faire un suivi cinétique de la pénétration cérébrale du radiotraceur et donne ainsi une cartographie locale et temporelle de la fixation du radiotraceur.

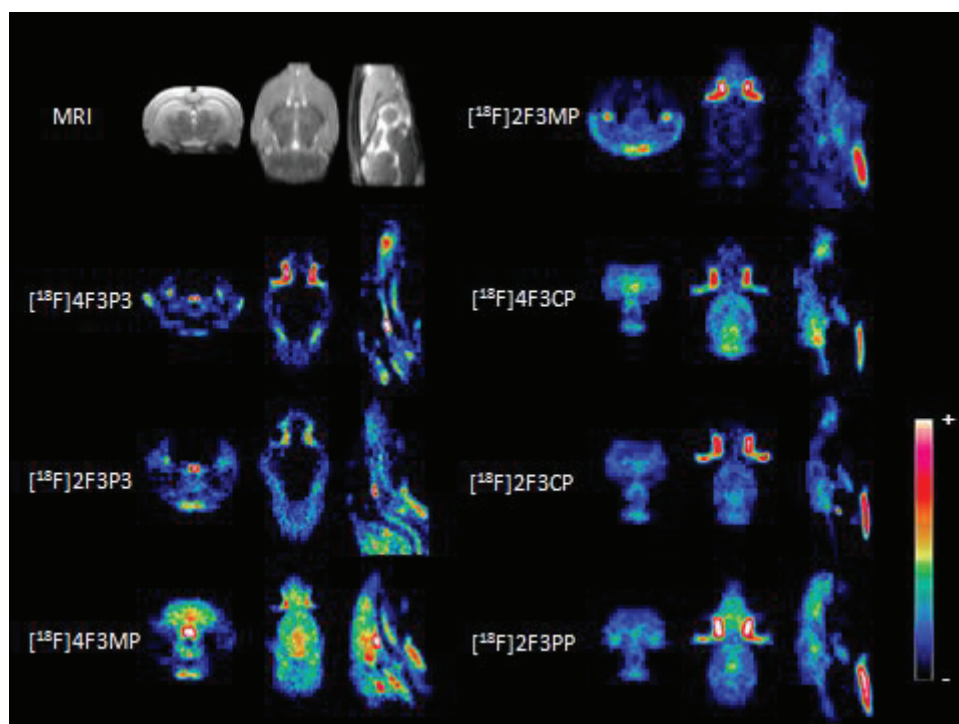


Figure 26 : Imagerie μTEP réalisée sur le rat avec les différents radioligands

De façon surprenante, pour certains radioligands ([^{18}F]2F3P3, [^{18}F]4F3P3 et [^{18}F]2F3MP) une très faible, voire quasi-nulle, pénétration cérébrale a été observée ; seul un marquage vasculaire a été détecté.

L'explication la plus probable est une implication de la glycoprotéine P. La glycoprotéine P est un transporteur membranaire qui régule la biodisponibilité des médicaments en régulant leur passage actif des membranes biologiques et, notamment, en étant responsable de leur éventuelle expulsion du cerveau au niveau de la barrière hématoencéphalique. L'absence quasi-totale de pénétration cérébrale des radioligands [^{18}F]2F3P3, [^{18}F]4F3P3 et [^{18}F]2F3MP, comparée aux autres ligands, laisse à penser que ceux-ci pourraient être de bons substrats de la glycoprotéine P et ainsi seraient rapidement éliminés, conduisant alors à une absence de marquage cérébral en TEP. Pour

vérifier cette hypothèse, des essais ont été réalisés sur le [^{18}F]2F3P3 et le [^{18}F]2F3MP en pré-injectant de la cyclosporine A, substrat connu de la glycoprotéine P (et qui bloque donc son action sur le radiotraceur), ce qui devrait inhiber l'élimination des radioligands du cerveau pendant un temps suffisant pour réaliser un examen TEP.

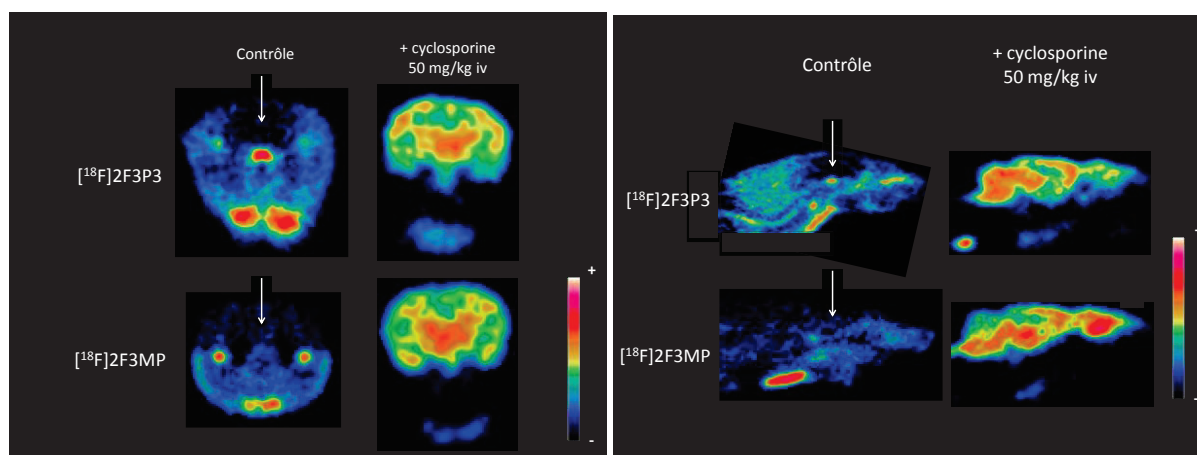


Figure 27 : μ TEP de contrôle et coinjection avec la cyclosporine A, substrat de la glycoprotéine P

Lorsque l'action de la glycoprotéine P sur les radioligands est inhibée, le 2F3P3 et 2F3MP pénètrent bien dans le cerveau et permettent alors d'étudier les zones de fixation. Un marquage plus prononcé est alors observé dans les zones hippocampiques et corticales, en accord avec la localisation des récepteurs 5-HT₇. Cependant, ces résultats obtenus chez le rongeur (dont la barrière hémato-encéphalique est riche en glycoprotéine P) sont à relativiser et ne peuvent pas être directement transposés aux autres mammifères. La réalisation de TEP sur le chat permettra d'avoir des images plus proches du modèle humain.

2.3. Conclusion sur les radioligands du récepteur 5-HT₇

La synthèse de ces nouveaux radioligands des récepteurs 5-HT₇ fait suite à la première série décrite en 2011.⁷² L'homologation de la chaîne devait permettre d'augmenter la sélectivité vis-à-vis du récepteur 5-HT_{1A}. Cet effet n'a pas pu être observé mais l'affinité pour le récepteur a été améliorée. La réalisation des études autoradiographiques a mis en évidence le [^{18}F]2F3P3, analogue du [^{18}F]2FP3 de la première série, comme étant le meilleur radioligand synthétisé. Cependant les expériences de μ TEP ont permis d'identifier différents radioligands comme substrats de la glycoprotéine P qui sont donc rapidement éliminés du cerveau, d'où les images décevantes obtenues dans un premier temps. Le rat surexprimant la glycoprotéine P, il sera plus intéressant d'étudier les images TEP issues d'examen sur le chat, voire sur le primate, plus proche du modèle humain. Il est intéressant de noter que les résultats biologiques semblent similaires à ceux de la première série,

néanmoins, la synthèse des précurseurs et ligands mise au point est beaucoup plus viable et reproductible que la précédente.

2.4. Partie expérimentale

2.4.1. Généralités

Nomenclature

Le nom des molécules est donné en anglais suivant la nomenclature *IUPAC*. Les attributions des pics en RMN sont effectuées suivant une numérotation arbitraire qui diffère de la nomenclature *IUPAC*.

Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ou à l'humidité (notamment les réactions de Buchwald) ont été réalisées dans une verrerie séchée et inertée sous azote à l'aide d'une rampe à vide, et avec des solvants anhydres.

Les solvants anhydres ont été achetés directement chez le fournisseur Sigma-Aldrich, inertés et sous septum, en conditionnement de 100 ou 250 mL.

Les autres solvants ont également été achetés chez Sigma-Aldrich et utilisés tels quels.

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les plaques CCM qui ont été utilisées pour le suivi de réaction sont de marque Macherey-Nagel, modèle ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄, 0.20 mm sur support en aluminium. Les produits ont été observés à l'aide d'un rayonnement UV à 254 nm et à la ninhydrine dans le cas de la présence d'amine.

Chromatographie sur gel de silice

Les purifications par chromatographie flash sur gel de silice ont été réalisées sous pression d'air comprimé avec une silice Macherey-Nagel Kieselgel, Silica 60M, 0.04-0.063 mm.

Solutions

Les solutions saturées ou non, utilisées et décrites dans la partie expérimentale ont été réalisées dans l'eau distillée.

Analyses par RMN

Les spectres RMN du proton (¹H), carbone (¹³C), fluor (¹⁹F) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AVL300 et AV400 au sein du Centre Commun de RMN de l'Université Lyon 1. Les solvants de référence utilisés sont le chloroforme deutéré (CDCl₃) ou le diméthyl sulfoxyde deutéré (DMSO-D₆).

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS pour ^1H et ^{13}C et par rapport au CFCl_3 pour ^{19}F . Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour les multiplicités sont : s (singulet), se (singulet élargi), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). « Massif » est à dissocier de multiplet, il représente plusieurs protons non équivalents, contrairement à un multiplet qui ne correspond qu'à un seul type de protons. En RMN ^{13}C , dans certains cas une constante de couplage ^{13}C - ^{19}F est observée. Les multiplicités et les constantes de couplage sont alors précisées. De plus, dans le cas d'un seul noyau aromatique sur une molécule dont les attributions des carbones sont impossibles, l'abréviation C_{Ar} est utilisée. Les attributions des protons et carbones résultent d'une interprétation des spectres.

Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires sont effectuées au département Service Central d'Analyse (CNRS) à Solaize. Les pourcentages en masse ont été mesurés pour les atomes de carbone, hydrogène et azote. Les résultats sont considérés comme bon lorsqu'un écart maximum à la valeur théorique de ± 0.4 est observé.

Point de fusion

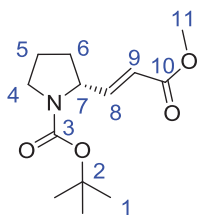
Les points de fusion ont été réalisés sur un banc Köfler et étalonnés avec de la Phénacétine (134.5°C) ou du Benzanilide (163.0°C). Ils ont été directement réalisés sur les produits synthétisés (non recristallisés).

Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire des produits chiraux a été mesuré sur un appareil Perkin-Elmer 343. Une source lumineuse monochromatique à 589 nm correspondant à la raie spectrale D du sodium a été utilisée. Toutes les valeurs ont été mesurées à une température de 20°C . La concentration figurant entre parenthèses est exprimée en g/dL.

2.4.2. Partie expérimentale

(*R*)-*tert*-butyl 2-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-4b)

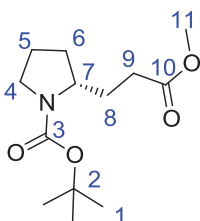


A une solution de (*R*)-*tert*-butyl 2-(hydroxyméthyl)pyrrolidine-1-carboxylate (9.47 g, 47.13 mmol, 1 eq.) dans le dichlorométhane sous azote est ajouté le periodinane de Dess-Martin (21.23 g, 49.99 mmol, 1.06 eq.) et le mélange est agité pendant une heure à température ambiante. Puis 10 mL de THF sont ajoutés et la solution est refroidit à 0°C. Le methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate (23.65 g, 70.74 mmol, 1.5 eq.) est ajouté et la solution est agité pendant la nuit. Le milieu réactionnel est filtré, rincé avec du dichlorométhane, lavé avec de la saumure et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 85/15) pour donner une huile brune (quant.).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 6,83 (m, 1H, H₈), 5.82 (d, ³J₈₋₉ = 15,5 Hz, 1H, H₉), 4.43 (m, 1H, H₇), 3.73 (s, 3H, H₁₁), 3.43 (m, 2H, H₄), 2.09-1.76 (massif, 4H, H₅, H₆), 1.46 (s, 9H, H₁).

Conforme à la littérature : V.G. Matassa, F. Sternfeld, J. Leslie, WO 95/21166 A1, 1995

(*R*)-*tert*-butyl 2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-5b)

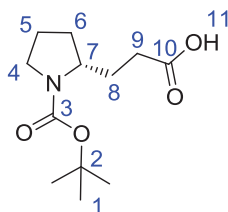


A une solution de (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (247 mg, 0.75 mmol) dans l'éthanol absolu est ajouté du Pd/C 10 % (798 mg, 0.75 mmol). H₂ est bullé dans la solution pendant 5 min puis laissé dans le ciel du ballon. Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et rincé avec du méthanol. Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie (Pentane/AcOEt, 85/15) pour donner une huile transparente (51 %).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 3.81 (m, 1H, H₇), 3.66 (s, 3H, H₁₁), 3.33 (m, 2H, H₄), 2.33 (m, 2H, H₉), 1.99-1.59 (massif, 5H, H₅, H_{6a}, H₈), 1.45, 1.43 (2s, 9H, H₁), 1.32 (m, 1H, H_{6b})

Conforme à la littérature : V.G. Matassa, F. Sternfeld, J. Leslie, WO 95/21166 A1, 1995

(R)-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)propanoic acid (II-1)



A une solution de (*R*)-tert-butyl 2-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (2.092, 8 mmol) dans le THF à 0°C est ajouté une solution aqueuse de LiOH 1N (32.5 mL, 32.5 mmol) et de H₂O₂ 30% (6 mL, 65 mmol) préalablement refroidit à 0°C. Le mélange est agité pendant 1 h à 0°C puis ramené à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est acidifié à pH 1-2 avec une solution de HCl 1N, extrait avec de l'acétate d'éthyle puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner une huile transparente (quant.).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.76 (se, 1H, H₁₁), 3.88 (m, 1H, H₇), 3.33 (m, 2H, H₄), 2.37 (m, 2H, H₉), 1.98-1.60 (massif, 5H, H₅, H_{6a}, H₈), 1.45, 1.43 (2s, 9H, H₁), 1.33 (m, 1H, H_{6b})

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 170.9 (C₁₀), 155.2 (C₃), 79.7 (C₂), 56.2 (C₇), 46.3 (C₄), 40.2 (C₉), 33.7 (C₆), 28.4 (C₈), 28.2 (C₁), 24.3 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +21.9 (c = 0.6, CHCl₃)

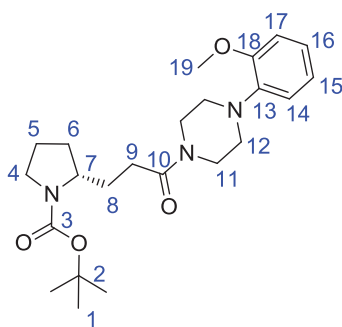
Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₂H₂₁NO₄ : C (59.24), H (8.70), N (5.76), trouvée C (59.17), H (8.32), N (5.55)

Protocole général pour le couplage de l'acide (*R*)-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)propanoïque avec des amines :

A une solution de l'acide (1 eq.) dans le dichlorométhane sont ajoutés l'EDCI (1.1 eq.), le HOBt (1.1 eq.) et la DIPEA (2 eq.) puis l'amine (1 eq.) en solution dans le dichlorométhane est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h. Le milieu réactionnel est dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de LiCl et de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

(*R*)-tert-butyl 2-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-10)



Colonne : Pentane/AcOEt 1/1

Rendement : 70 %

Huile orange

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.09-6.89 (massif, 4H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 3.89 (s, 3H, H₁₉), 3.85 (m, 1H, H₇), 3.67 (m, 4H, H₁₁), 3.32 (m, 2H, H₄), 3.06 (m, 4H, H₁₂), 2.39 (m, 2H, H₉), 1.95-1.60 (massif, 5H, H₅, H_{6a}, H₈), 1.46, 1.44 (2s, 9H, H₁), 1.37 (m, 1H, H_{6b})

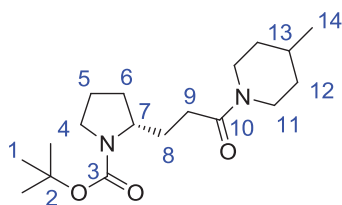
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 171.6 (C₁₀), 154.8 (C₃), 152.2 (C₁₈), 140.6 (C₁₃), 123.6 (C_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 118.5 (C_{Ar}), 111.3 (C_{Ar}), 78.9 (C₂), 56.8 (C₁₉), 55.4 (C₇), 51.0 (C₁₂), 45.8 (C₄), 41.7 (C₁₁), 29.2 (C₆, C₈ ou C₉), 29.1 (C₆, C₈ ou C₉), 28.5 (C₆, C₈ ou C₉), 23.7 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +9.9 (c = 1.0, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₃H₃₅N₃O₄ : C (66.16), H (8.45), N (10.06), trouvée C (65.92), H (8.20), N (9.94)

(R)-tert-butyl 2-(3-(4-methylpiperidin-1-yl)-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-6)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 48 %

Huile jaune pale

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 4.53 (m, 1H, H₁₁), 3.82-3.78 (massif, 2H, H₇, H₁₁), 3.35 (m, 2H, H₄), 2.95 (m, 1H, H₁₁), 2.49 (m, 1H, H₁₁), 2.30 (m, 2H, H₉), 1.87-1.55 (massif, 9H, H₅, H₆, H₈, H₁₂, H₁₃), 1.42 (s, 9H, H₁), 1.08-1.03 (massif, 2H, H₆, H₁₂), 0.92 (d, ³J₁₃₋₁₄ = 6.5 Hz, 3H, H₁₄)

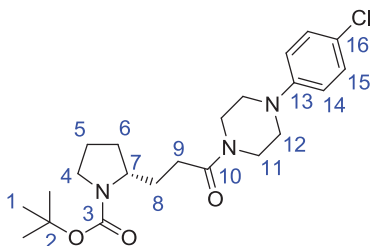
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 171.0 (C₁₀), 154.8 (C₃), 79.0 (C₂), 56.8 (C₇), 46.3 (C₄), 46.0 (C₁₁), 42.0 (C₁₁), 34.7 (C₁₂), 33.8 (C₆), 31.1 (C₁₃), 30.9 (C₉), 30.5 (C₈), 28.5 (C₁), 23.7 (C₅), 21.7 (C₁₄)

[α]_D^{20°C} = +32.3 (c = 0.8, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₈H₃₂N₂O₃ : C (66.63), H (9.94), N (8.63), trouvée C (66.94), H (9.85), N (8.43)

(R)-tert-butyl 2-(3-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-11)



Colonne : Pentane/AcOEt 2/8

Rendement : 70 %

Huile Brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.25 (d, 2H, ³J₁₄₋₁₅ = 8.5 Hz, H₁₅), 6.87 (d, 2H, ³J₁₄₋₁₅ = 8.5 Hz, H₁₄), 3.88-3.65 (massif, 5H, H₇, H₁₁), 3.46-3.33 (massif, 2H, H₄), 3.14 (m, 4H, H₁₂), 2.40 (m, 2H, H₉), 1.93-1.68 (massif, 6H, H₅, H₆, H₈), 1.47 (s, 9H, H₁)

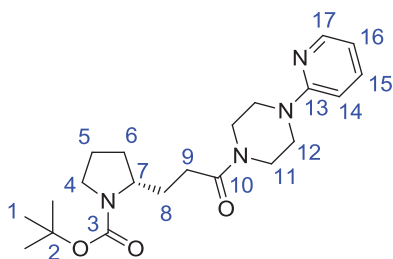
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 171.5 (C₁₀), 155.0 (C₃), 149.4 (C₁₃), 129.2 (C₁₅), 126.0 (C₁₆), 118.0 (C₁₄), 79.0 (C₂), 56.8 (C₇), 49.7 (C₁₂), 46.5 (C₄), 45.3 (C_{11a}), 41.3 (C_{11b}), 30.4 (C₆, C₈, C₉), 28.6 (C₁), 23.8 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +9.05 (c = 1.0, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₂H₃₂ClN₃O₃ : C (62.62), H (7.64), N (9.96), trouvée C (62.78), H (7.78), N (9.81)

(R)-tert-butyl 2-(3-oxo-3-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-18)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH

Rendement : 37 %

Huile Brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.15 (dd, ³J₁₆₋₁₇ = 5.6 Hz, ⁴J₁₅₋₁₇ = 1.8 Hz, 1H, H₁₇), 7.51 (m, 1H, H₁₅), 6.66-6.64 (massif, 2H, H₁₄, H₁₆), 3.82-3.26 (massif, 11H, H₄, H₇, H₁₁, H₁₂), 2.35 (m, 2H, H₉), 1.90-1.61 (massif, 6H, H₅, H₆, H₈), 1.41 (s, 9H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 172.0 (C₁₀), 158.5 (C₁₃), 155.3 (C₃), 147.0 (C₁₇), 138.9 (C₁₅), 114.3 (C₁₆), 108.1 (C₁₄), 79.4 (C₂), 57.1 (C₇), 46.5 (C₄), 45.8 (C₁₁), 41.4 (C₁₂), 30.7 (C₆, C₈ ou C₉), 30.6 (C₆, C₈ ou C₉), 30.4 (C₆, C₈ ou C₉), 28.9 (C₁), 24.1 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +8.42 (c = 0.38, CHCl₃)

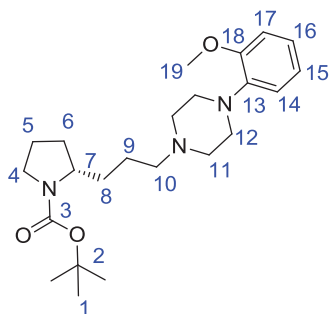
Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₁H₃₂N₄O₃ : C (64.92), H (8.30), N (14.42), trouvée C (65.02), H (8.40), N (14.80)

Protocole général pour la réduction d'amide avec LiAlH_4 :

A une solution de LiAlH_4 (2.7 eq.) sous azote à 0°C dans du THF anhydre est ajouté goutte à goutte une solution de l'amide (1 eq.) dans du THF anhydre. Le mélange est ramené à température ambiante et agité pendant une heure. A 0°C , une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée puis le milieu réactionnel est filtré sur célite et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

(S)-tert-butyl 2-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-12)



Colonne : Pentane/AcOEt 9/1

Rendement : 58 %

Huile Jaune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 6.97-6.82 (massif, 4H, H_{14} , H_{15} , H_{16} , H_{17}), 3.83 (s, 3H, H_{19}), 3.70 (m, 1H, H_7), 3.33 (m, 2H, H_4), 3.09 (m, 4H, H_{12}), 2.64 (m, 4H, H_{11}), 2.42 (2H, H_{10}), 1.90-1.64 (massif, 5H, H_5 , H_{6a} , H_8), 1.50 (m, 2H, H_9), 1.44 (s, 9H, H_1), 1.31 (m, 1H, H_{6b})

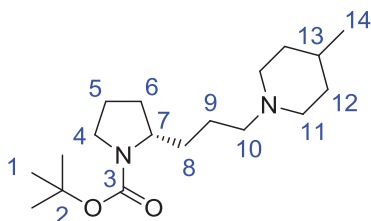
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 155.0 (C_3), 152.6 (C_{18}), 141.7 (C_{13}), 123.3 (C_{Ar}), 121.4 (C_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 79.3 (C_2), 59.1 (C_{10}), 57.6 (C_7), 55.7 (C_{19}), 53.8 (C_{11}), 51.0 (C_{12}), 46.9 (C_4), 32.7 (C_6 , C_8 ou C_9), 30.7 (C_6 , C_8 ou C_9), 29.0 (C_6 , C_8 ou C_9), 29.0 (C_1), 24.0 (C_5)

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$ = +22.6 ($c = 1.1$, CHCl_3)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$: C (68.45), H (9.24), N (10.41), trouvée C (68.33), H (9.10), N (10.33)

(S)-tert-butyl 2-(3-(4-methylpiperidin-1-yl)propyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-7)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 59 %

Solide brun

Pf = 130°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 3.68 (m, 1H, H₇), 3.27 (m, 2H, H₄), 3.96 (m, 2H, H₁₁), 2.40 (m, 2H, H₁₀), 2.09-1.22 (massif, 24H, H₁, H₅, H₆, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 0.88 (d, ³J₁₃₋₁₄ = 6.4 Hz, 3H, H₁₄)

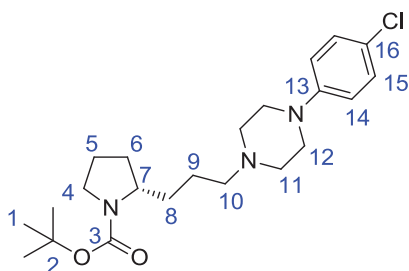
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 155.1 (C₃), 79.4 (C₂), 59.3 (C₁₀), 57.2 (C₇), 54.1 (C₁₁), 49.9 (C₄), 34.1 (C₆), 33.0 (C₁₂), 32.2 (C₉), 31.0 (C₁₃), 30.4 (C₈), 29.0 (C₁), 23.5 (C₅), 21.9 (C₁₄)

[α]_D^{20°C} = +36.3 (c = 1.0, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₈H₃₄N₂O₂ : C (69.63), H (11.04), N (9.02), trouvée C (69.72), H (10.81), N (8.87)

(S)-tert-butyl 2-(3-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-13)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 26 %

Solide brun

Pf = 70°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.19 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 9.0 Hz, 1H, H₁₅), 6.83 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 9.0 Hz, 1H, H₁₄), 3.77 (m, 1H, H₇), 3.35 (m, 2H, H₄), 3.18 (m, 4H, H₁₂), 2.60 (m, 4H, H₁₁), 2.45 (m, 2H, H₁₀), 1.92-1.33 (massif, 8H, H₅, H₆, H₈, H₉), 1.45 (s, 9H, H₁)

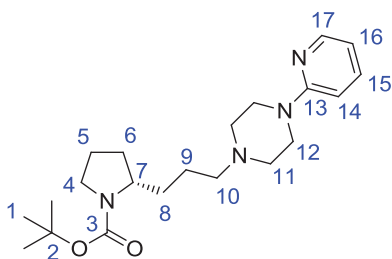
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 154.7 (C₃), 149.9 (C₁₃), 128.9 (C₁₅), 124.6 (C₁₆), 117.2 (C₁₄), 79.0 (C₂), 57.1 (C₇), 53.4 (C₁₀), 53.0 (C₁₁), 49.1 (C₁₂), 46.5 (C₄), 31.9 (C₈), 30.7 (C₆), 30.0 (C₉), 28.6 (C₁), 23.6 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +25.6 (c = 0.7, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₂H₃₄ClN₃O₂ : C (64.77), H (8.40), N (10.30), trouvée C (64.97), H (8.24), N (10.00)

(S)-tert-butyl 2-(3-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)propyl)pyrrolidine-1-carboxylate (II-19)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 41 %

Huile orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.16 (d, ³J₁₆₋₁₇ = 5.0 Hz, 1H, H₁₇), 7.47 (m, 1H, H₁₅), 6.64-6.62 (massif, 2H, H₁₄, H₁₆), 3.78-3.62 (massif, 5H, H₇, H₁₂), 3.34 (m, 2H, H₄), 2.77-2.47 (massif, 6H, H₁₀, H₁₁), 1.92-1.59 (massif, 6H, H₅, H₆, H₈, H₉), 1.44 (s, 9H, H₁), 1.35 (m, 2H, H₅)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 148.4 (C₁₇), 138.0 (C₁₅), 107.6 (C₁₆), 99.1 (C₁₄), 58.6 (C₁₀), 57.1 (C₇), 53.3 (C₁₁), 46.9 (C₄), 45.9 (C₁₂), 32.2 (C₆, C₈ ou C₉), 31.0 (C₆, C₈ ou C₉), 30.47 (C₆, C₈ ou C₉), 29.0 (C₁), 24.1 (C₅)

[α]_D^{20°C} = +22.8 (c = 0.3, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

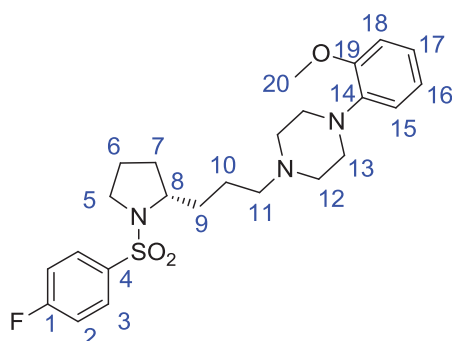
Calculée pour C₂₁H₃₄ClN₄O₂ : C (67.35), H (9.15), N (14.96), trouvée C (67.47), H (8.87), N (14.83)

Protocole général pour le couplage de chlorure de sulfonyle :

A une solution du composé réduit dans le dichlorométhane est ajouté un excès de TFA. Le mélange est agité pendant la nuit à 45°C et les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner le sel de TFA du composé déprotégé.

A une solution du sel formé précédemment (1 eq.) dans le dichlorométhane sous azote sont ajoutés la triéthylamine (3 eq.) et le chlorure de sulfonyle (1.05 eq.) à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3h puis lavé avec une solution de NaOH à 10 % et de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

(S)-1-(3-(1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazine (II-15a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 62 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.85 (m, 2H, H₂), 7.20 (m, 2H, H₃), 7.00-6.85 (massif, 4H, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 3.86 (s, 3H, H₂₀), 3.64 (m, 1H, H₈), 3.40 (m, 1H, H_{5a}), 3.19-3.14 (massif, 5H, H_{5b}, H₁₃), 2.72 (m, 4H, H₁₂), 2.50 (m, 2H, H₁₁), 1.84-1.40 (massif, 8H, H₆, H₇, H₉, H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.4 (d, ¹J_{1-F} = 254.5 Hz, C₁), 152.6 (C₁₉), 141.5 (C₁₄), 134.4 (C₄), 130.5 (d, ³J_{3-F} = 9.2 Hz, C₃), 123.4 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 121.4 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 118.7 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 116.6 (d, ²J_{2-F} = 22.4 Hz, C₂), 111.6 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 60.9 (C₈), 58.7 (C₁₁), 55.8 (C₂₀), 53.8 (C₁₂), 50.8 (C₁₃), 49.4 (C₅), 34.6 (C₇), 31.2 (C₁₀), 24.5 (C₆), 23.6 (C₉)

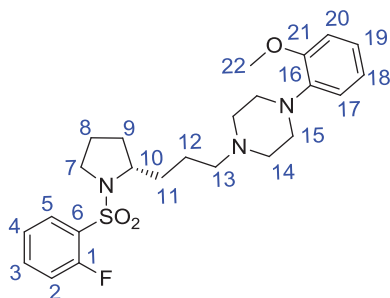
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -106.0 (m)

[α]_D^{20°C} = +64.1 (c = 0.3, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₄H₃₂FN₃O₃S : C (62.45), H (6.99), N (9.10), trouvée C (62.34), H (7.32), N (8.97)

(S)-1-(3-(1-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazine (II-15b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 72 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.91 (m, 1H, H₃), 7.56 (m, 1H, H₅), 7.29-7.18 (massif, 2H, H₂, H₄), 7.02-6.85 (massif, 4H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 3.92-3.82 (massif, 4H, H₁₀, H₂₂), 3.38 (m, 2H, H₇), 3.15 (m, 4H, H₁₅), 2.76 (m, 4H, H₁₄), 2.52 (m, 2H, H₁₃), 1.83-1.61 (massif, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.2 (d, ¹J_{1-F} = 254.9 Hz, C₁), 152.6 (C₂₁), 141.4 (C₁₆), 135.1 (d, ³J_{3-F} = 8.4 Hz, C₃), 132.0 (C₅), 127.1 (d, ²J_{6-F} = 15.1 Hz, C₆), 124.8 (d, ⁴J_{4-F} = 3.7 Hz, C₄), 123.5 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 121.4 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 118.7 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 117.6 (d, ²J_{2-F} = 22.3 Hz, C₂), 111.6 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 60.5 (C₁₀), 58.6 (C₁₃), 55.8 (C₂₂), 53.6 (C₁₄), 50.5 (C₁₅), 48.8 (C₇), 34.2 (C₉), 31.4 (C₁₂), 24.6 (C₈), 23.2 (C₁₁)

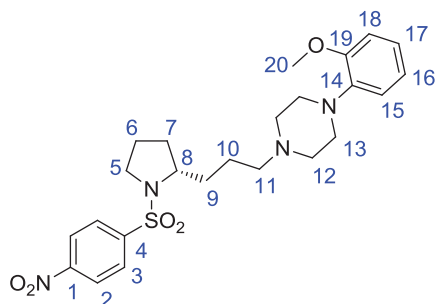
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.7 (m)

[α]_D^{20°C} = +45.7 (c = 0.4, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₄H₃₂FN₃O₃S : C (62.45), H (6.99), N (9.10), trouvée C (62.77), H (7.12), N (9.43)

(S)-1-(2-methoxyphenyl)-4-(3-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-15c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 45 %

Solide brun

Pf = 113-115°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.37 (d, ³J₂₋₃ = 8.9 Hz, 2H, H₂), 8.03 (d, ³J₂₋₃ = 8.9 Hz, 2H, H₃), 7.01-6.86 (massif, 4H, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 3.87 (s, 3H, H₂₀), 3.70 (m, 1H, H₈), 3.45 (m, 1H, H_{5a}), 3.22-3.16 (massif, 5H, H_{5b}, H₁₃), 2.76 (m, 4H, H₁₂), 2.53 (m, 2H, H₁₁), 1.87-1.56 (massif, 8H, H₆, H₇, H₉, H₁₀)

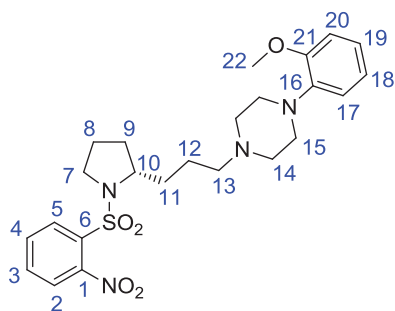
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 152.6 (C₁), 150.4 (C₄), 144.2 (C₁₄), 141.4 (C₁₉), 129.0 (C₃), 124.7 (C₂), 123.5 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 121.4 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 118.7 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 111.6 (C₁₅, C₁₆, C₁₇ ou C₁₈), 61.2 (C₈), 58.6 (C₁₁), 55.8 (C₂₀), 53.7 (C₁₂), 50.6 (C₁₃), 49.4 (C₅), 34.4 (C₇), 31.2 (C₁₀), 24.5 (C₆), 23.4 (C₉)

[α]_D^{20°C} = +52.0 (c = 0.3, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₄H₃₂N₄O₅S : C (59.00), H (6.60), N (11.47), trouvée C (59.23), H (6.95), N (11.24)

(S)-1-(2-methoxyphenyl)-4-(3-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-15d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 54 %

Huile Brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.02 (m, 1H, H₂), 7.69-7.59 (massif, 3H, H₃, H₄, H₅), 7.00-6.85 (massif, 4H, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 3.98 (m, 1H, H₁₀), 3.86 (s, 3H, H₂₂), 3.44 (m, 2H, H₇), 3.14 (m, 4H, H₁₅), 2.72 (m, 4H, H₁₄), 2.48 (m, 2H, H₁₃), 1.94-1.51 (massif, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂)

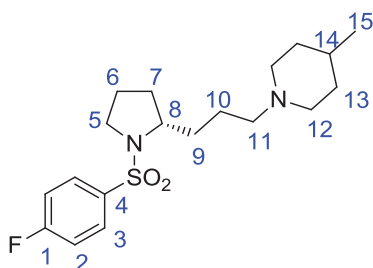
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 152.2 (C₂₁), 148.5 (C₁), 141.0 (C₁₆), 133.4 (C₂, C₃, C₄ ou C₅), 132.3 (C₁₀), 131.4 (C₂, C₃, C₄ ou C₅), 130.9 (C₂, C₃, C₄ ou C₅), 123.9 (C₂, C₃, C₄ ou C₅), 123.1 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 121.0 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 118.3 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 111.2 (C₁₇, C₁₈, C₁₉ ou C₂₀), 60.7 (C₁₀), 58.2 (C₁₃), 55.4 (C₂₂), 53.3 (C₁₄), 50.3 (C₇), 48.9 (C₁₅), 33.4 (C₉), 31.0 (C₁₂), 24.3 (C₈), 23.0 (C₁₁)

[α]_D^{20°C} = +91.1 (c = 0.3, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₄H₃₂N₄O₅S : C (59.00), H (6.60), N (11.47), trouvée C (59.32), H (6.80), N (11.19)

(S)-1-(3-(1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-methylpiperidine (II-9a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 62 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.84 (dd, ³J₂₋₃ = 8.7, ³J_{2-F} = 5.1 Hz, 1H, H₂), 7.20 (t, ³J₂₋₃ = 8.7 Hz, 1H, H₃), 3.63 (m, 1H, H₈), 3.38 (m, 1H, H₅), 3.18 (m, 2H, H₁₂), 3.15 (m, 1H, H₅), 2.70 (m, 2H, H₁₁), 2.34 (m, 2H, H₁₂), 1.83-1.45 (massif, 13H, H₆, H₇, H₉, H₁₀, H₁₃, H₁₄) 0.98 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 6.0 Hz, 2H, H₁₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.56 (d, ¹J_{1-F} = 254.9 Hz, C₁), 134.1 (C₄), 130.49 (d, ³J_{3-F} = 9.2 Hz, C₃), 116.77 (d, ²J_{2-F} = 22.4 Hz, C₂), 60.5 (C₈), 58.1 (C₁₁), 53.7 (C₁₂), 49.4 (C₅), 34.1 (C₁₃), 32.7 (C₇), 31.3 (C₉), 30.3 (C₁₄), 24.5 (C₆), 22.2 (C₁₀), 21.7 (C₁₅)

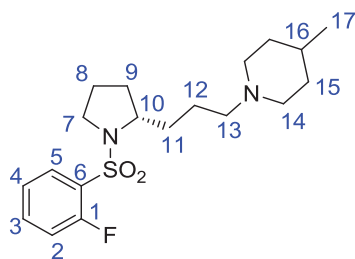
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -105.7 (m)

[α]_D^{20°C} = +76.0 (c = 0.5, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₉H₂₉FN₂O₂S : C (61.93), H (7.93), N (7.60), trouvée C (61.98), H (8.19), N (7.94)

(S)-1-(3-(1-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-methylpiperidine (II-9b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 36 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.86 (m, 1H, H₅), 7.55 (m, 1H, H₃), 7.26 (m, 1H, H₄), 7.19 (m, 1H, H₂), 3.84 (m, 1H, H₁₀), 3.38-3.21 (massif, 4H, H₇, H₁₄), 2.87 (m, 2H, H₁₃), 2.58 (m, 2H, H₁₄), 1.94-1.48 (massif, 14H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂, H₁₅, H₁₆), 0.97 (d, ³J₁₆₋₁₇ = 6.4 Hz, 3H, H₁₇)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.1 (d, ¹J_{1-F} = 254.7 Hz, C₁), 135.4 (d, ³J_{3-F} = 8.5 Hz, C₃), 132.1 (C₅), 124.9 (C₄), 117.7 (d, ²J_{2-F} = 22.4 Hz, C₂), 59.9 (C₁₀), 57.4 (C₁₄), 53.1 (C₁₄), 48.7 (C₇), 33.5 (C₉), 31.5 (C₁₁), 31.5 (C₁₅), 29.7 (C₁₆), 24.5 (C₈), 21.3 (C₁₇), 21.0 (C₁₂)

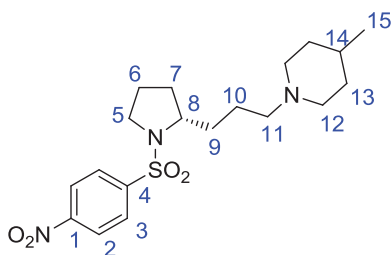
RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ (ppm) -107.8 (m)

[α]_D^{20°C} = +61.7 (c = 0.3, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₉H₂₉FN₂O₂S : C (61.93), H (7.93), N (7.60), trouvée C (62.15), H (8.10), N (7.34)

(S)-4-methyl-1-(3-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperidine (II-9c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 68 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₂), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H₃), 3.70 (m, 1H, H₈), 3.44 (m, 1H, H₅), 3.27 (m, 2H, H₁₂), 3.17 (m, 1H, H₅), 2.76 (m, 2H, H₁₁), 2.42 (m, 2H, H₁₂), 1.87-1.52 (massif, 13H, H₆, H₇, H₉, H₁₀, H₁₃, H₁₄), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H₁₅)

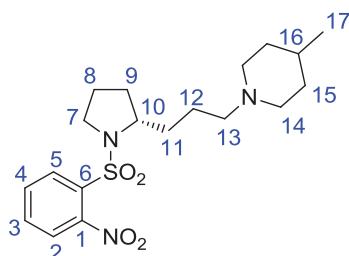
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.6 (C₁), 143.8 (C₄), 129.0 (C₂), 124.8 (C₃), 60.8 (C₈), 57.8 (C₁₁), 53.5 (C₁₂), 49.4 (C₅), 33.9 (C₁₃), 32.3 (C₇), 31.3 (C₉), 30.2 (C₁₄), 24.5 (C₆), 21.9 (C₁₀), 21.5 (C₁₅)

[α]_D^{20°C} = +88.3 (c = 0.9, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₉H₂₉N₃O₄S : C (57.70), H (7.39), N (10.62), trouvée C (57.56), H (7.74), N (10.36)

(S)-4-methyl-1-(3-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperidine (II-9d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 71 %

Solide brun

Pf = 114°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.00 (m, 1H, H₅), 7.72 (m, 2H, H₃, H₄), 7.57 (m, 1H, H₁), 3.98 (m, 1H, H₁₀), 3.56 (m, 2H, H₁₄), 3.38 (m, 2H, H₇), 2.97 (m, 2H, H₁₃), 2.64 (m, 2H, H₁₄), 2.08-1.54 (massif, 13H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂, H₁₅, H₁₆), 1.03 (d, ³J₁₆₋₁₇ = 6.4 Hz, 1H, H₁₇)

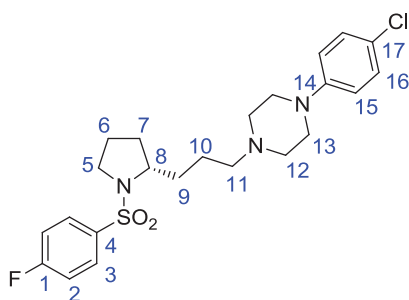
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 151.1 (C₁), 134.2 (C₅), 131.9 (C₃), 131.5 (C₆), 131.4 (C₄), 124.3 (C₂), 59.9 (C₁₀), 57.5 (C₁₃), 53.3 (C₁₄), 49.4 (C₇), 33.14 (C₉), 31.3 (C₁₁), 29.9 (C₁₆), 24.6 (C₁₂), 21.4 (C₁₇), 20.5 (C₈)

[α]_D^{20°C} = +127.4 (c = 1.2, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₉H₂₉N₃O₄S : C (57.70), H (7.39), N (10.62), trouvée C (57.75), H (7.59), N (10.36)

(S)-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-(1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-17a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 99/1

Rendement : 71 %

Solide brun

Pf = 119-121°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.85 (dd, ³J₂₋₃ = 8.9 Hz, ⁴J_{3-F} = 5.1 Hz, 2H, H₃), 7.20 (t, ³J_{2-F/2-3} = 8.7 Hz, 2H, H₂), 7.20 (d, ³J₁₅₋₁₆ = 9.0 Hz, 2H, H₁₆), 6.84 (d, ³J₁₅₋₁₆ = 9.0 Hz, 2H, H₁₅), 3.64 (m, 1H, H₈), 3.40 (m, 1H, H₅), 3.20-3.16 (massif, 5H, H₅, H₁₃), 2.66 (m, 4H, H₁₂), 2.48 (m, 2H, H₁₁), 1.85-1.48 (massif, 8H, H₆, H₇, H₉, H₁₀)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.5 (d, ¹J_{1-F} = 254.44 Hz, C₁), 150.2 (C₁₄), 134.4 (C₄), 130.5 (d, ³J_{3-F} = 9.1 Hz, C₃), 129.4 (C₁₆), 125.1 (C₁₇), 117.7 (C₁₅), 116.7 (d, ²J_{2-F} = 22.4 Hz, C₂), 60.8 (C₈), 58.6 (C₁₁), 53.4 (C₁₂), 49.3 (C₅), 49.3 (C₁₃), 34.5 (C₉), 31.2 (C₇), 24.5 (C₆), 23.5 (C₁₀)

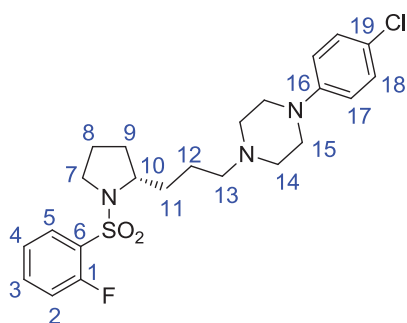
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -105.9 (m)

[α]_D^{20°C} = +80.3 (c = 0.9, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₃H₂₉ClFN₃O₂S : C (59.28), H (6.27), N (9.02), trouvée C (59.33), H (5.94), N (9.38)

(S)-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-(1-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-17b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 99/1

Rendement : 72 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.91 (m, 1H, H₅), 7.57 (m, 1H, H₃), 7.30-7.18 (massif, 2H, H₂, H₄), 7.21 (d, ³J₁₇₋₁₈ = 9.0 Hz, 1H, H₁₈), 6.84 (d, ³J₁₇₋₁₈ = 9.0 Hz, 1H, H₁₇), 3.89 (m, 1H, H₁₀), 3.37 (m, 2H, H₇), 3.26 (m, 4H, H₁₅), 2.78 (m, 4H, H₁₄), 2.58 (m, 2H, H₁₃), 1.83-1.50 (massif, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.2 (d, ¹J_{1-F} = 261.5 Hz, C₁), 149.9 (C₁₆), 135.2 (d, ³J_{3-F} = 8.4 Hz, C₃), 132.1 (C₅), 129.5 (C₁₈), 126.9 (d, ²J_{6-F} = 15.3 Hz, C₆), 125.5 (C₁₉), 124.8 (d, ⁴J_{4-F} = 3.7 Hz, C₄), 118.0 (C₁₇), 117.7 (d, ²J_{2-F} = 22.3 Hz, C₂), 60.4 (C₁₀), 58.3 (C₁₃), 53.2 (C₁₄), 48.9 (C₁₅), 48.8 (C₇), 34.0 (C₉), 31.4 (C₈), 24.6 (C₁₁), 22.8 (C₁₂)

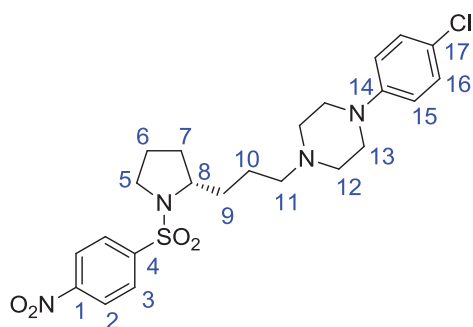
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.7 (m)

[α]_D^{20°C} = +59.3 (c = 0.5, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₃H₂₉ClFN₃O₂S : C (59.28), H (6.27), N (9.02), trouvée C (59.58), H (6.00), N (9.33)

(S)-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-(1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-17c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 99/1

Rendement : 53 %

Solide jaune

Pf = 148°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.38 (d, ³J₂₋₃ = 8.7 Hz, 1H, H₂), 8.02 (d, ³J₂₋₃ = 8.7 Hz, 1H, H₃), 7.21 (d, ³J₁₅₋₁₆ = 8.9 Hz, 1H, H₁₆), 6.84 (d, ³J₁₅₋₁₆ = 8.9 Hz, 1H, H₁₅), 3.70 (m, 1H, H₈), 3.47 (m, 1H, H₅), 3.25-3.19 (massif, 5H, H₁₃, H₅), 2.73 (m, 4H, H₁₂), 2.55 (m, 2H, H₁₁), 1.86-1.54 (massif, 8H, H₆, H₇, H₉, H₁₀)

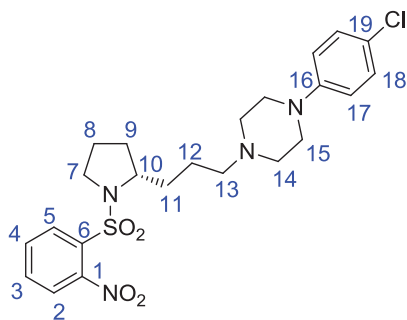
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.2 (C₁), 149.7 (C₁₄), 143.8 (C₄), 129.2 (C₁₆), 128.7 (C₃), 125.2 (C₁₇), 124.50 (C₂), 117.7 (C₁₅), 60.8 (C₈), 58.1 (C₁₁), 53.0 (C₁₂), 49.1 (C₅), 48.9 (C₁₃), 34.0 (C₇), 31.0 (C₉), 24.3 (C₆), 22.9 (C₁₀).

[α]_D^{20°C} = +88.5 (c = 0.8, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₃H₂₉ClN₄O₄S : C (56.03), H (5.93), N (11.36), trouvée C (56.23), H (6.00), N (11.64)

(S)-1-(4-chlorophenyl)-4-(3-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)piperazine (II-17d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 99/1

Rendement : 89 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.02 (m, 1H, H₂), 7.70-7.66 (massif, 2 H, H₃, H₅), 7.59 (m, 1H, H₄), 7.20 (d, ³J₁₇₋₁₈ = 9.0 Hz, 1H, H₁₈), 6.83 (d, ³J₁₇₋₁₈ = 9.0 Hz, 1H, H₁₇), 3.98 (m, 1H, H₁₀), 3.44 (m, 2H, H₇), 3.18 (m, 4H, H₁₅), 2.62 (m, 4H, H₁₄), 2.43 (m, 2H, H₁₃), 1.92-1.55 (massif, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂).

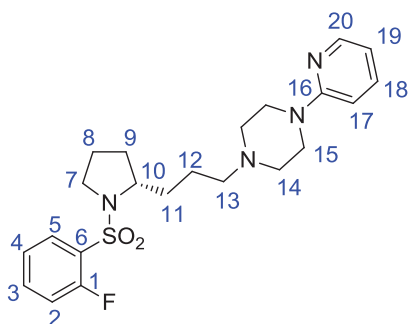
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.0 (C₁), 148.7 (C₁₆), 133.6 (C₃), 132.4 (C₆), 131.5 (C₄), 131.0 (C₅), 129.1 (C₁₈), 124.7 (C₁₉), 124.1 (C₂), 117.40 (C₁₇), 60.8 (C₁₀), 58.2 (C₁₃), 53.1 (C₁₄), 49.1 (C₁₅), 48.9 (C₇), 33.6 (C₉), 31.1 (C₁₁), 24.4 (C₁₈), 23.30 (C₁₂).

[α]_D^{20°C} = +76.0 (c = 1.4, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₃H₂₉ClN₄O₄S : C (56.03), H (5.93), N (11.36), trouvée C (56.17), H (6.25), N (11.01)

(S)-1-(3-(1-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-(pyridin-2-yl)piperazine (II-21b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 95/5

Rendement : 86 %

Huile orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.20 (m, 1H, H₂₀), 7.91 (m, 1H, H₅), 7.56 (m, 1H, H₃), 7.49 (m, 1H, H₁₈), 7.30-7.19 (massif, 2H, H₂, H₄), 6.67-6.62 (massif, 2H, H₁₇, H₁₉), 3.88 (m, 1H, H₁₀), 3.64 (m, 4H, H₁₅), 3.39 (m, 2H, H₇), 2.67 (m, 4H, H₁₄), 2.51 (m, 2H, H₁₃), 1.86-1.53 (massif, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.6 (C₁₆), 159.2 (d, ¹J_{1-F} = 254.8 Hz, C₁), 148.3 (C₂₀), 137.9 (C₁₈), 135.2 (d, ³J_{3-F} = 8.4 Hz, C₃), 132.0 (C₅), 127.0 (d, ²J_{6-F} = 15.2 Hz, C₆), 124.9 (d, ⁴J_{4-F} = 3.7 Hz, C₄), 117.6 (d, ²J_{2-F} = 22.3 Hz, C₂), 113.9 (C₁₉), 107.5 (C₁₇), 60.5 (C₁₀), 58.5 (C₁₃), 53.1 (C₁₄), 48.8 (C₇), 45.1 (C₁₅), 34.1 (C₉), 31.4 (C₁₁), 24.6 (C₈), 23.1 (C₁₂)

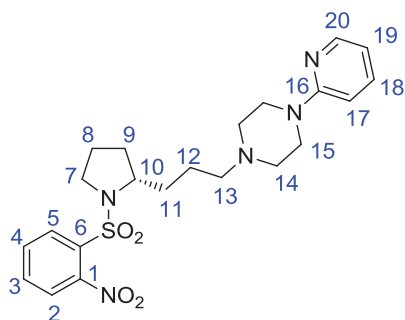
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.8 (m)

[α]_D^{20°C} = +73.1 (c = 0.9, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₂H₂₉FN₄O₂S : C (61.09), H (6.76), N (12.95), trouvée C (61.16), H (6.44), (13.33)

(S)-1-(3-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)propyl)-4-(pyridin-2-yl)piperazine (II-21d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 8/2

Rendement : 81 %

Huile orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.10 (m, 1H, H₂₀), 7.93 (m, 1H, H₂), 7.64-7.62 (massif, 2H, H₃, H₅), 7.52 (m, 1H, H₄), 7.42 (m, 1H, H₁₈), 6.61-6.57 (massif, 2H, H₁₇, H₁₉), 3.89 (m, 1H, H₁₀), 3.69 (m, 4H, H₁₅), 3.35 (m, 2H, H₇), 2.81 (m, 4H, H₁₄), 2.63 (m, 2H, H₁₃), 1.85-1.45 (m, 8H, H₈, H₉, H₁₁, H₁₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.1 (C₁₆), 148.8 (C₁), 148.3 (C₂₀), 138.1 (C₁₈), 134.2 (C₃), 132.0 (C₅), 131.9 (C₆), 131.1 (C₂), 124.3 (C₄), 114.4 (C₁₉), 107.7 (C₁₇), 60.6 (C₁₀), 57.9 (C₁₃), 52.6 (C₁₄), 49.3 (C₇), 44.2 (C₁₅), 33.4 (C₉), 31.3 (C₁₁), 24.6 (C₈), 22.1 (C₁₂)

[α]_D^{20°C} = +100.8 (c = 1.0, CHCl₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₂H₂₉N₅O₄S : C (57.50), H (6.36), N (15.24), trouvée C (57.23), H (6.45), N (15.03)

Protocole général de radiomarquage :

Le fluor 18 est produit par la réaction nucléaire $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ (IBA Cyclone 18/9 cyclotron). L'échange nitro/fluoro est réalisé dans un automate standard de synthèse (type TRACERlab MX FDG® ou Neptis®) après programmation de la séquence de l'automate : après préparation initiale du fluorure (collecte, séchage, activation au Kryptofix®), 2.5-5 mg de précurseur nitro est introduit, et le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 10 min dans le DMSO. Après dilution dans 15 mL d'eau, le milieu réactionnel est passé sur une colonne C18 activée pour une pré-purification et le produit brut est élué de la cartouche par 1.5 mL de méthanol. Le produit pur est obtenu après séparation sur une HPLC préparative (C18 Symmetry Prep Waters 7 µm 7.8 x 300 mm) élué avec H₃PO₄ (20 mM) / THF / TFA (0.1 %) 3 mL/min (λ = 240 ou 254 nm). Pour une utilisation en biologie, les radiotraceurs ont été formulés par technique SPE. La dilution du produit est effectuée avec 40 mL d'eau stérilisée et chargée sur une cartouche C18 SEP-Pak Light (Waters, Milford, MA, USA). La cartouche est alors rincée avec de l'eau, éluée avec un 1 mL d'éthanol, et le produit final est dilué avec une solution saline isotonique et stérilisé par filtration (filtre sterile Millex-GS, 0.22 µm). La pureté radiochimique et l'activité spécifique du produit ont été évaluées par HPLC analytique (MachereyNagel EC 250/4.6 Nucleodur 100.5 C18 column ; mobile phase H₃PO₄ 20 mM/THF ; flow rate, 0.9 mL/min). L'identité des produits est confirmée par co-injection avec le produit non-radioactif.

Chapitre 3. Synthèse de radioligands des récepteurs 5-HT₆

3.1. Bibliographie

3.1.1. Agonistes

En 2000, le premier agoniste des récepteurs 5-HT₆ a été décrit par Glennon.⁸¹ Il s'agit de l'**EMDT**, un dérivé de la tryptamine (Figure 28, K_i = 16 nM, EC₅₀ = 15 nM) qui présente une affinité plus modeste pour d'autres récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT₇). Sa structure indolique substituée par une chaîne éthylamine a été le point de départ dans la recherche de nouveaux agonistes des récepteurs 5-HT₆.

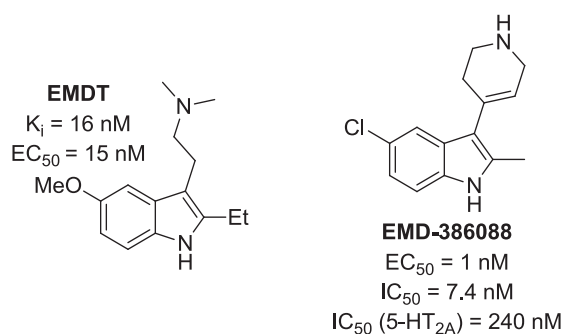


Figure 28 : Premiers agonistes des récepteurs 5-HT₆

Le remplacement de la chaîne latérale aminoéthyle par une structure plus rigide telle qu'une tétrahydropyridine a permis d'obtenir, par modification d'un composé issu d'un criblage à haut débit, l'agoniste **EMD-386088**⁸² présentant une meilleure affinité pour le récepteur 5-HT₆ (IC₅₀ = 7.4 nM, EC₅₀ = 1 nM). Un groupement arylsulfonyl a été utilisé tout d'abord en tant que groupement protecteur de l'azote indolique au cours de la synthèse. Cependant, le criblage des structures N-phénylsulfonyl protégées a permis de développer uniquement des ligands antagonistes des récepteurs 5-HT₆.⁸³ Ces résultats ont conduit à des recherches plus poussées sur le groupement arylsulfonyl et ont permis d'obtenir le **WAY-181187** (K_i = 2 nM, EC₅₀ = 6.5 nM), qui est un agoniste total (Figure 29).⁸⁴

⁸¹ R.A. Glennon, M. Lee, J.B. Rangisetty, M. Dukat, B.L. Roth, J.E. Savage, A. McBride, L. Rauser, S. Hufeisen, D.K.H. Lee, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1011

⁸² C. Mattsson, C. Sonesson, A. Sandhal, H.E. Greiner, M. Gassen, J. Plaschke, J. Leibrock, H. Boettcher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4230

⁸³ Y. Tsai, M. Dukat, A. Slassi, N. MacLean, L. Demchyshyn, J.E. Savage, B.L. Roth, S. Hufeisen, M. Lee, R.A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2295

⁸⁴ D.C. Cole, J.R. Stock, W.J. Lennox, R.C. Bernotas, J.W. Ellingboe, S. Boikess, J. Coupet, D.L. Smith, L. Leung, G-M. Zhang, X. Feng, M.F. Kelly, R. Galante, P. Huang, L.A. Dawson, K. Marquis, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, L.E. Schechter, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5535

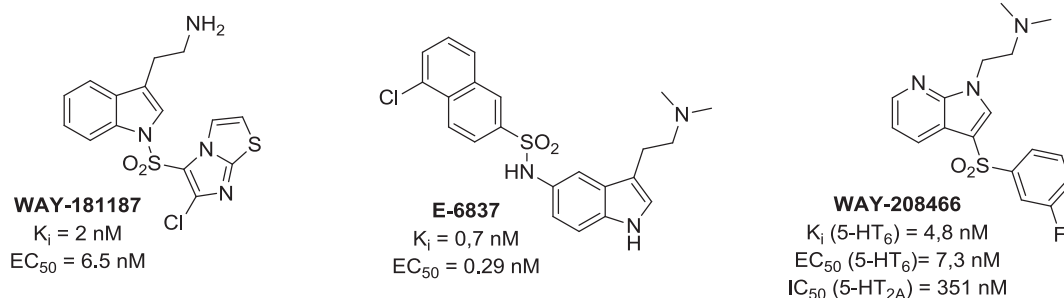


Figure 29 : Agonistes des récepteurs 5-HT₆

D'autres études sur le lien entre l'arylsulfonyle et le noyau central indolique ont montré un pouvoir agoniste partiel du **E-6837** ($K_i = 0,7 \text{ nM}$, $EC_{50} = 0,29 \text{ nM}$).⁸⁵ Des modifications sur le modèle arylsulfonyltryptamine ont donné l'inversion des fragments phénylsulfonyl et aminoéthyle et le remplacement du noyau indole par un azaindole pour aboutir à l'agoniste sélectif **WAY-208466** ($K_i = 4,8 \text{ nM}$, $EC_{50} = 7,3 \text{ nM}$).⁸⁶ Cependant, l'inversion des groupements phénylsulfonyl et aminoéthyle a fourni beaucoup de composés présentant à la fois un caractère antagoniste et agoniste partiel.

3.1.2. Antagonistes

L'identification d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₆ a rapidement suivi la caractérisation du récepteur humain. Des criblages à haut débit ont fourni des structures antagonistes notamment à partir de *N*-(pyridin-4-yl)benzènesulfonamide⁸⁷ (Figure 30, **Ro 63-0563**, $K_i = 12 \text{ nM}$) et *N*-(3-(pipérazin-1-yl)phényl)sulfonamide⁸⁸ (**SB-271046**, $K_i = 0,8 \text{ nM}$). De plus, la modification de ligands endogènes (la sérotonine par exemple) a principalement fourni des agonistes mais aussi l'antagoniste **MS-245** ($K_i = 2,3 \text{ nM}$).⁸⁹

⁸⁵ G. Romero, E. Sanchez, M. Pujol, P. Perez, X. Codony, J. Holenz, H. Buschmann, P.J. Pauwels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, 148, 1133

⁸⁶ L.E. Schechter, Q. Lin, D.L. Smith, G. Zhang, Q. Shan, B. Platt, M.R. Brandt, L.A. Dawson, D. Cole, R. Bernotas, A. Robichaud, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33, 1323

⁸⁷ A. J. Sleight, F. G. Boess, M. Bos, B. Levet-Trafit, C. Riemer, A. Bourson, *Br. J. Pharmacol.*, **1998**, 124, 556

⁸⁸ S.M. Bromidge, A.M. Brown, S.E. Clarke, K. Dodgson, T. Gager, H.L. Grassam, P.M. Jeffrey, G.F. Joiner, F.D. King, D.N. Middlemiss, S.F. Moss, H. Newman, G. Riley, C. Routledge, P. Wyman, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 202

⁸⁹ R.A. Glennon, M. Lee, J.B. Rangisetty, M. Dukat, B.L. Roth, J.E. Savage, A. McBride, L. Rauser, S. Hageisen, D.K.H. Lee, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1011

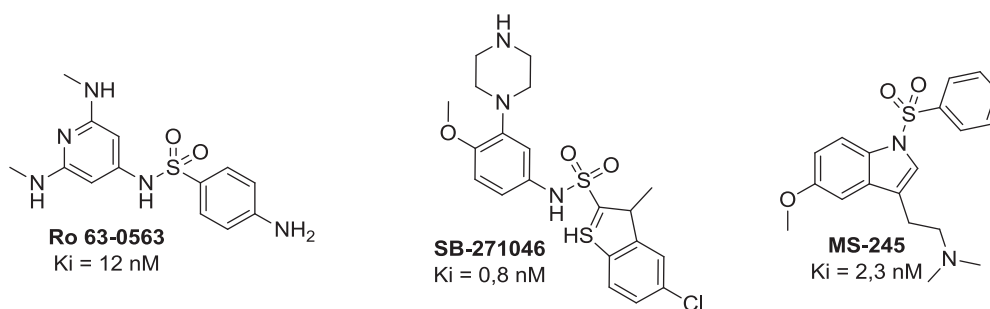


Figure 30 : Premiers antagonistes des récepteurs 5-HT₆

Les résultats très positifs issus de ces différentes approches ont fourni une variété de structures antagonistes et conduit au développement de modèles de pharmacophore (Figure 31 et Figure 32).⁹⁰

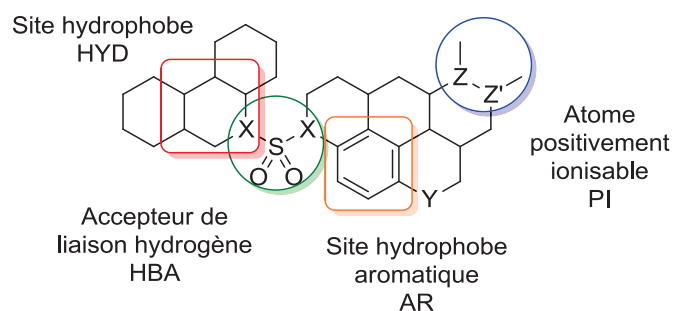


Figure 31 : Modèle hypothétique structural de pharmacophore développé par Holenz et al.⁹⁰

Ces différents pharmacophores présentent 4 groupements indispensables aux antagonistes du récepteur 5-HT₆. Le premier des deux sites hydrophobes nécessaires semble interagir avec les acides aminés Ala5.42 (alanine en 42^{ème} position de l'hélice 5), Val3.33 et Phe5.38 présents dans la poche hydrophobe (HYD), et le deuxième (AR), généralement un groupement hétéroaromatique, avec Phe6.52 et Cys3.36. Pour compléter le pharmacophore la présence d'un double accepteur de liaison hydrogène de type sulfone ou sulfonamide (HBA) entre les deux sites hydrophobes, interagissant avec Ser5.43 et Asn6.55, et un atome positivement ionisable (PI), interagissant avec Asp3.32, souvent présent sous forme d'amine tertiaire, est indispensable.

⁹⁰ a) H.J. Kim, M.R. Doddareddy, H. Choo, Y.S. Cho, K.T. No, W-K. Park, A. Nim Pae, *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, 48, 197; b) M.L. López-Rodríguez, B. Benhamú, T. de la Fuente, A. Sanz, L. Pardo, M. Campillo, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4216; c) J. Holenz, R. Mercè, J.L. Díaz, X. Guitart, X. Codony, A. Dordal, G. Romero, A. Torrens, J. Mas, B. Andaluz, S. Hernández, X. Monroy, E. Sánchez, E. Hernández, R. Pérez, R. Cubí, O. Sanfeliu, H. Buschmann, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1781 ; d) A.V. Ivachtchenko, E.S. Golovina, M.G. Kadieva, V.M. Kysil, O.D. Mitkin, S.E. Tkachenko, I.M. Okun, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 8161

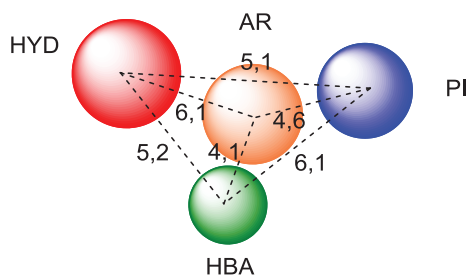


Figure 32 : Modèle HypoGen de pharmacophore développé par Lopez-Rodriguez et al.

Ces modèles ont permis aux chimistes médicaux de découvrir une large gamme de structure classées en 3 groupes, avec pour chacun des exemples types (Figure 33) : les dérivés d'indoles (**ALX 1161**, $K_i = 1,4 \text{ nM}$; **ALX 1175**, $K_i = 1 \text{ nM}$),⁹¹ les hétéroaromatiques azotés bioisostères de l'indole (**SB-742457**, $K_i = 0,234 \text{ nM}$; **WAY-101**, $K_i = 0,3 \text{ nM}$; **PF-1**, $K_i < 1 \text{ nM}$)^{92 93} et les arylpipérazines monocycliques (**SB-357134**, $K_i = 2,6 \text{ nM}$).⁹⁴ La modification de l'indole, qui avait été principalement utilisé dans les premières études de ligands, a laissé place à un grand nombre de structures antagonistes des récepteurs 5-HT₆ de plus en plus sélectives.

⁹¹ A. Slassi, L. Edwards, A. O'Brien, T. Xin, R.G. Hirons, *WO 2000/063203*, **2000**

⁹² M. Ahmed, C.N. Johnson, M.C. Jones, G.J. MacDonald, S.F. Moss, M. Thompson, C.E. Wade, D. Witty, *WO 2003/080580*, **2003**

⁹³ a) M.G. Kelly, D.C. Cole, US Patent 2004/192749, 2004 b) M.G. Kelly, D.C. Cole, *WO 2002/036562*, **2006**

⁹⁴ S.M. Bromidge, S.E. Clarke, T. Gager, K. Griffith, P. Jeffrey, A.J. Jennings, G.F. Joiner, F.D. King, P.J. Lovell, S.F. Moss, H. Newman, G. Riley, D. Rogers, C. Routledge, H. Serafinowska, D.R. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 55

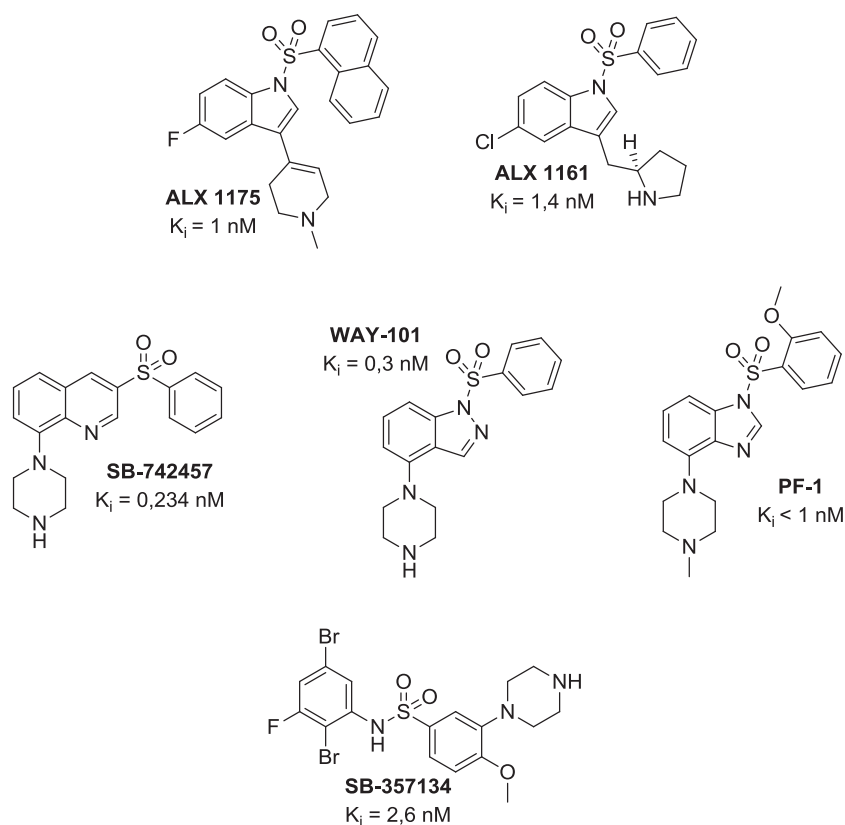


Figure 33 : Antagonistes des récepteurs 5-HT₆

3.1.3. Radioligands

L'utilisation en imagerie TEP de ligands des récepteurs 5-HT₆ radiomarqués permet de les étudier plus précisément en apportant des informations sur leurs localisations et leur implication au niveau cérébral. Ainsi, ces radioligands pourront être utilisés comme outil diagnostique de pathologies cérébrales liées au fonctionnement de ces récepteurs. Actuellement, uniquement 4 radioligands des récepteurs 5-HT₆, pour l'imagerie TEP, ont été développés (Figure 34).

En 2006, GSK décrit le radiomarquage du **GSK215083** ($K_i = 0,151 \text{ nM}$) au carbone 11⁹⁵ avec une bonne sélectivité vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ (K_i supérieur à $10 \mu\text{M}$), et une sélectivité inférieure pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B} (respectivement $K_i = 0,724 \text{ nM}$ et 9 nM), principaux compétiteurs des récepteurs 5-HT₆. Cependant le [¹¹C]**GSK215083** présente une composante 5-HT_{2A} non négligeable et est rapidement métabolisé dans l'organisme.

⁹⁵ A.D. Gee, L. Martarello, C.N. Johnson, D.R. Witty, WO 2006/053785, 2006

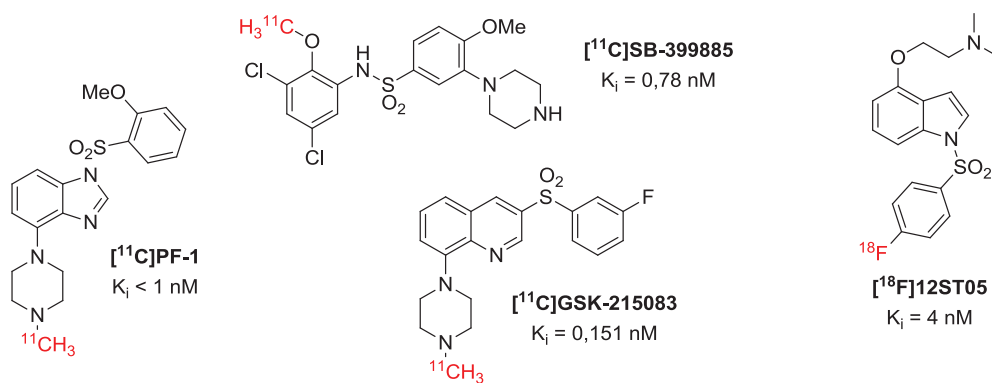


Figure 34 : Radioligands des récepteurs 5-HT₆

En 2007, notre groupe a publié le premier radiomarquage au fluor 18 d'un ligand du récepteur 5-HT₆⁹⁶ de type indole ([¹⁸F]12ST05, $K_i = 4$ nM). Ce ligand passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) mais ne présente pas de marquage spécifique. En 2011, le [¹¹C]SB-399885⁹⁷ ($K_i = 0,78$ nM) est décrit comme passant lui aussi la BHE et présente une meilleure affinité que le [¹⁸F]12ST05, mais malheureusement aucun marquage spécifique n'est observé, comme pour les deux autres radioligands. Le [¹¹C]PF-1 ($K_i < 1$ nM) synthétisé par Pfizer⁹⁸ est le premier radioligand marqué au carbone 11 à se montrer sélectif vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2B}.

⁹⁶ S.Tang, M. Verdurand, B. Joseph, L. Lemoine, A. Daoust, T. Billard, G. Fournet, D. Le Bars, L. Zimmer, *Nucl. Med. Biol.*, **2007**, 34, 995

⁹⁷ F.Liu, V.J. Majo, J. Prabhakaran, M.S. Milak, J. John Mann, R.V. Parsey, J.S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 5255

⁹⁸ L. Zhang, A. Villalobos, D. Anderson, E. Beck, L. Blumberg, T. Bocan, B. Bronk, L. Chen, C. Brown-Proctor, S. Grimwood, S. Heck, M. Skaddan, T. McCarthy, K. Zasadny, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2011**, 54, S292 (special issue 19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences)

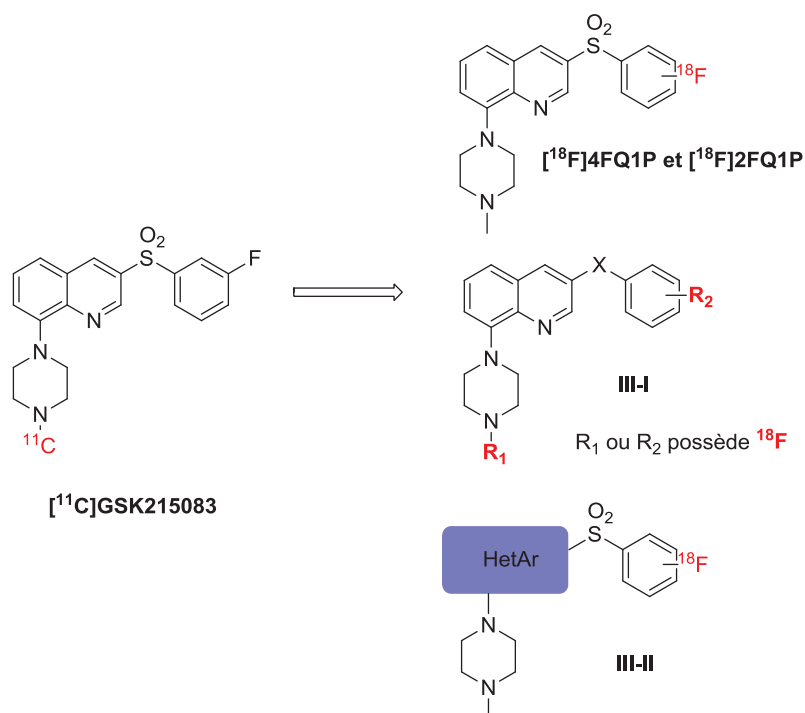


Schéma 20 : Nouveaux radioligands des récepteurs 5-HT₆ développés à partir du [¹¹C]GSK215083

Pour la recherche de nouveaux radioligands du récepteur 5-HT₆, une structure fut retenue, celle du [¹¹C]GSK215083 de par sa structure originale avec un noyau quinoline et la présence d'un fluor sur le groupement phénylesulfonyle (Schéma 20). La possibilité de radiomarquer de telles structures au fluor 18 a permis d'envisager de nouveaux radioligands [¹⁸F]4FQ1P, [¹⁸F]2FQ1P et III-I des récepteurs 5-HT₆. La modification de l'hétérocycle (III-II) donnera des informations sur la nécessité ou non du noyau quinoline de départ dans les structures des radioligands. Leurs synthèses, radiomarquages au fluor 18 et évaluations biologiques par autoradiographie ou imagerie TEP sera l'objet de ce chapitre.

3.2. Synthèse de ligands de type quinoline

3.2.1. Synthèse des analogues du GSK215083 : 2FQ1P et 4FQ1P

La synthèse des analogues [¹⁸F]4FQ1P et [¹⁸F]2FQ1P (Schéma 21) radiomarqués au fluor 18 a été envisagée à partir du [¹¹C]GSK215083. L'introduction du fluor 18 s'effectuera en dernière étape de synthèse par réaction de substitution nucléophile aromatique sur le précurseur nitré d'après la méthode déjà développée au CERMEP.⁷² Cette substitution nucléophile aromatique impose la position du fluor 18 en *ortho* et *para* du sulfonyle ce qui varie légèrement du radioligand développé par GSK.

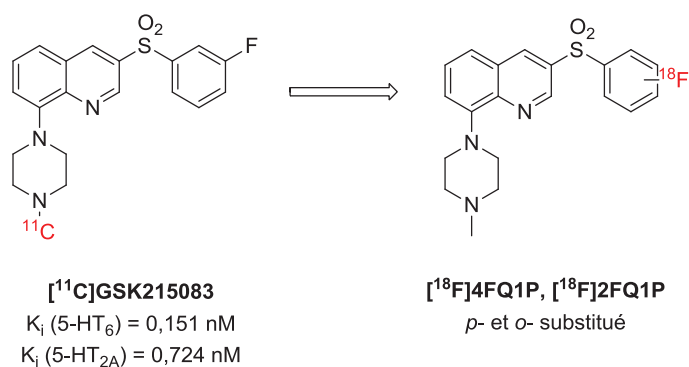


Schéma 21 : Analogues envisagés

La synthèse de ces premiers ligands **FQ1P** peut se faire à partir de la 8-chloroquinoline **III-3** commerciale (Schéma 22). La iodation sélective en position 3 permettra d'introduire les arylsulfonyles alors que le chlore en position 8 favorisera l'introduction de la *N*-méthylpipérazine via un couplage de type Buchwald.

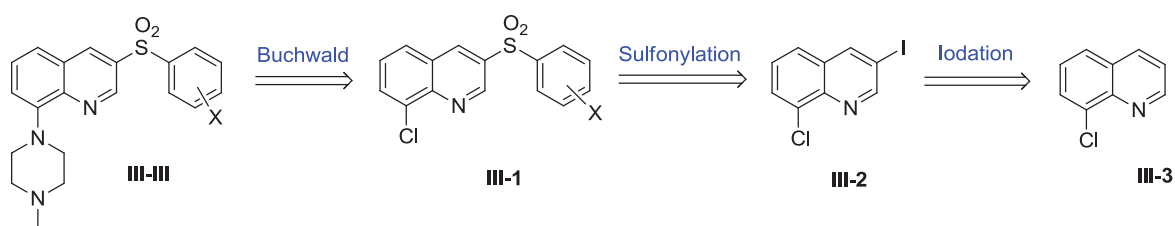


Schéma 22 : Rétrosynthèse des premiers ligands 5-HT₆

3.2.1.1. Synthèse de la 8-chloro-3-iodoquinoline

La iodation de la 8-chloroquinoline **III-3** est effectuée à l'aide de *N*-iodosuccinimide (NIS) dans l'acide acétique (Schéma 23). La substitution électrophile aromatique est totalement régiosélective et donne la 8-chloro-3-iodoquinoline avec 87 % de rendement.

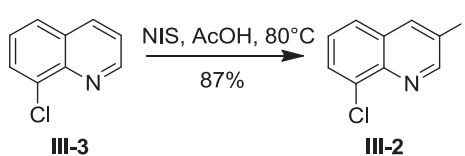
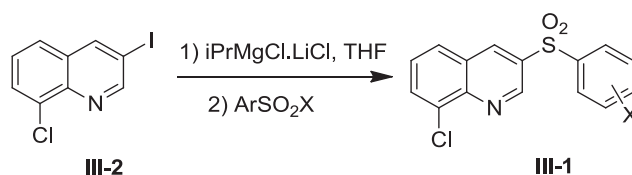


Schéma 23 : 8-chloro-3-iodoquinoline

3.2.1.2. Formation de la sulfone en position 3

3.2.1.2.1. Echange halogène-métal puis addition de chlorure de sulfonyle

Une méthode de sulfonylation directe en position 3, à partir de la 8-chloro-3-iodoquinoline (**III-2**) (Tableau 7), a été étudiée. La réaction d'halogénures d'arylsulfonyles avec des organomagnésiens a été décrite dans la littérature.⁹⁹ Un échange halogène métal avec du *i*PrMgCl ou du Turbo Grignard® (*i*PrMgCl.LiCl) a été effectué sur la 8-chloro-3-iodoquinoline (**III-2**) et l'ajout de chlorure de sulfonyle pourrait conduire à des biarylsulfones dissymétriques **III-1**.



Entrée ^a	Etape 1 Température (°C)	Etape 2 Température (°C)	ArSO ₂ Cl (eq.)	Rendement III-1 ^b
1	-78°C	-40°C	<i>p</i> -F (2 eq.)	0 %
2	-20°C	-20°C	<i>p</i> -F (2 eq.)	0 %
3	-78°C	-40°C	<i>p</i> -NO ₂ (2 eq.)	0 %
4	-20°C	-20°C	<i>p</i> -NO ₂ (2 eq.)	0 %
5	-57°C	-40°C	<i>p</i> -NO ₂ (2.2 eq.) ^c	8 %
6	-15°C	-10°C	H (2 eq.)	11 %
7	-15°C ^d	-10°C	H (2 eq.)	11 %
8	0°C	0°C	H (1.1 eq.)	7 %

^a Conditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), *i*PrMgCl.LiCl (1.1 eq.), THF, T°C, 30 min puis ArSO₂Cl, T°C, 15h.

^b Rendement isolé

^c fluorure de 4-nitrobenzènesulfonyle au lieu de chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle

^d *i*PrMgCl au lieu de *i*PrMgCl.LiCl

Tableau 7 : Echange halogène-métal

Les conditions expérimentales de ses deux étapes diffèrent par la température. En effet la première étape d'échange halogène métal I/Mg, est généralement décrite entre -78°C et -20°C dans

⁹⁹ a) à partir de fluorure de sulfonyle : L.H. Frye, E.L. Sullivan, K.P. Cusack, J.M. Funaro, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 697 ; G.J. MacDonald, M. Thompson, *WO 2004/080986*, **2004** ; b) à partir de chlorure de sulfonyle : H. Gilman, R.E. Fothergill, *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 3501

l'éther ou le THF pendant 10 min à 1 heure¹⁰⁰ Alors que l'addition électrophile s'effectue en général à une température légèrement plus haute (entre -20°C et 0°C).¹⁰¹

Les premiers essais réalisés à -78°C pendant 30 min pour l'échange I/Mg suivi de l'addition du chlorure de 4-fluorobenzènesulfonyl (Tableau 7, entrée 1) ou du chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl (entrée 3) à -40°C n'ont pas conduit à la formation du produit attendu. La présence dans le milieu réactionnel de la 8-chloro-3-iodoquinoline **III-2** témoigne d'un échange halogène métal partiel qui pourrait être dû à une trop basse température ou à un temps de réaction trop court limitant l'échange (30 min). La 8-chloroquinoline formée dans ces conditions en fin de réaction montre qu'une fois l'échange halogène/métal réalisé, l'addition électrophile ne se produit pas. La température de -40°C est encore une fois mise en question en empêchant l'addition du magnésien sur le chlorure de sulfonyl. Des tests ont alors été effectués dans les mêmes conditions à -20°C (entrée 2 et 4). Malheureusement aucun produit n'a été observé.

Les fluorures de sulfonyl ont démontré par le passé leur capacité à réaliser des sulfonylations par action d'organométalliques.¹⁰² Le fluorure de 4-nitrobenzènesulfonyl a donc été testé à basse température stabilisée à -57°C pour l'échange I/Mg puis à -40°C pour l'ajout du fluorure de sulfonyl (entrée 5). Sous ses conditions le produit de sulfonylation a été observé avec un rendement isolé de 8 %. Le fluorure de sulfonyl apparaît comme un meilleur électrophile que le chlorure correspondant, certainement grâce à une meilleure polarisation de la liaison F-SO₂.

Afin de vérifier que les groupements fluoro et nitro en *para* du SO₂Cl n'impactent pas la réactivité du chlorure de sulfonyl, et donc le rendement de la réaction, le chlorure de benzènesulfonyl a été engagé dans la réaction, avec des températures plus élevées afin d'augmenter la cinétique de la réaction (entrée 6 et 7). Le produit attendu a ainsi été isolé avec un rendement de 11 % en utilisant *i*PrMgCl ou *i*PrMgCl.LiCl. L'augmentation de la température à 0°C et la diminution de l'excès de chlorure de sulfonyl a donné un rendement plus faible que précédemment (7 % au lieu de 11 %) (entrée 8).

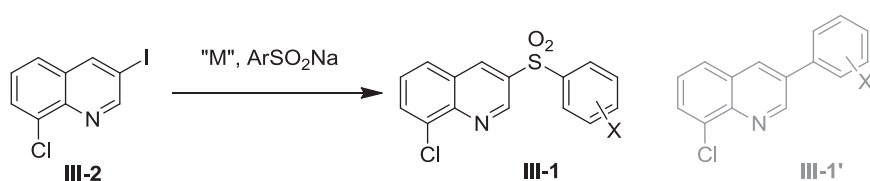
¹⁰⁰ P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V.A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4302

¹⁰¹ a) K. Kopp, S. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Comm.*, **2007**, 2075 ; b) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3333

¹⁰² L.L. Frye, E.L. Sullivan, K.P. Cusack, J.M. Furano, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 697

3.2.1.2.2. Couplage d'arylsulfinate de sodium

L'échange halogène/métal suivi de l'addition d'halogénure de sulfonyle n'ayant conduit qu'à de faibles rendements, cette voie de synthèse directe des biarylsulfones **III-1** a été abandonnée. Des couplages d'arylsulfinate par catalyse au cuivre¹⁰³ ou au palladium¹⁰⁴ ont été décrits pour synthétiser des arylsulfones. La synthèse des arylsulfonates par la méthode de Julia¹⁰⁵ est simple et rapide. Elle consiste en l'addition de NaI sur les chlorures de sulfonyles en solution dans l'acétone et donne des rendements quantitatifs pour la formation du 4-fluoro-, 2-fluoro-, 4-nitro- et 2-nitrobenzènesulfinate de sodium.



Entrée	Sulfinate	Métal	Conditions ^a	Rendement III-1 ^b
1	<i>p</i> -F (1.6 eq.)	Cu	A	/
2	<i>p</i> -F (2 eq.)	Cu	B	/
3	<i>p</i> -F (1.2 eq.)	Pd	C	III-1a : 13 % et III-1'a : 12 %
4	H (2 eq.)	Cu	B	III-1e : 57 %
5	H (1.2 eq.)	Pd	C	III-1e : 31 % et III-1'e : 12 %
6	H (1.5 eq.)	Cu	D	III-1e : 8 %
7	<i>p</i> -NO ₂ (2 eq.)	Cu	B	/

^a condition A : CuI (1.5 eq.), DMF, 110°C

condition B : CuI (0.1 eq.), DMEDA (0.2 eq.), Cs₂CO₃ (1 eq.), DMSO, 100°C

condition C : Pd₂dba₃ (2.5 mol%), XantPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), toluène, 110°C

condition D : (CuOTf)₂.PhH (0.05 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), DMEDA (0.1 eq.), DMSO, 110°C

^b rendement isolé

Tableau 8 : Couplage d'arylsulfinate de sodium

Afin d'étudier le couplage de sulfinate, des expériences avec le 4-fluorobenzènesulfinate de sodium ont été réalisés suivant des conditions décrites dans la littérature (Tableau 8, entrées 1-3).^{103,104} Les conditions de réaction A, décrites par Habe,¹⁰³ utilisent une quantité stoechiométrique de cuivre sans donner de résultat (entrée 1). De la même façon, l'utilisation de CuI en quantité catalytique en présence d'un ligand, la DMEDA (conditions B), n'a montré aucune réactivité (entrée

¹⁰³ a) W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2696 ; b) J.M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4423, c) H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6239

¹⁰⁴ a) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, *Synlett*, **2003**, 3, 361 ; b) D.C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C.H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2870 ; c) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5608

¹⁰⁵ L.M. Harwood, M. Julia, G. Le Thuillier, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2483

2). La catalyse au cuivre ne montrant pas de réactivité lors de ces deux premiers essais, une catalyse au palladium suivant les conditions de Cacchi (condition C) a été envisagée (entrée 3).¹⁰⁴ La formation de **III-1a** a été observée avec un rendement faible de 13 %. Un produit secondaire **III-1'a** a été isolé avec un rendement de 12 % (entrée 3) provenant de la perte surprenante du SO₂ lors du couplage.

Cette réaction inattendue de désulfonylation peut être liée à la présence du fluor en position *para*. Le benzènesulfinate de sodium a donc été engagé dans les conditions B et C (entrées 4 et 5). Dans les conditions B, par catalyse au cuivre, un bon rendement de 57 % (**III-1e**) a été observé ce qui montre l'influence négative du fluor sur la réactivité du sulfinate. Par contre par catalyse au palladium (condition C), un rendement de 31 % pour **III-1e** est observé avec la présence de **III-1'e** à 12 % avec le benzènesulfinate de sodium.

D'un point de vue synthétique, ce sous-produit est très intéressant pour former des liaisons carbone-carbone via des couplages pallado-catalysés à partir de sulfinate. Afin de valoriser la formation de ce sous-produit, un travail d'optimisation a été effectué permettant aussi d'étudier l'étendue de cette réaction à d'autres substrats. Ce travail d'optimisation est présenté dans la suite de ce manuscrit (Chapitre 4).

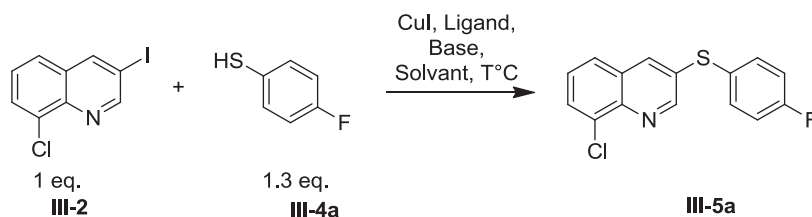
Wang¹⁰³ a démontré que l'utilisation de (CuOTf)₂.PhH en remplacement de CuI permet de coupler des méthylsulfinate de sodium sur des iodoaromatiques (condition D) avec de meilleurs rendements. Cependant, en suivant ces conditions (entrée 6) un faible rendement de 8 % pour la formation de **III-1e** a été observé.

Le couplage de sulfinate par catalyse au CuI ne fonctionnant que dans le cas d'un phénylsulfinate simple (entrée 4), c'est-à-dire sans groupement fluoro ou nitro en position *para*, cette voie de synthèse a été abandonnée.

Les deux voies de synthèse directes par échange halogène/métal puis addition d'un sulfonyle électrophile ou par couplage de sulfinate ne permettant pas de former les arylsulfones souhaitées, une synthèse en deux étapes a alors été envisagée. Elle passe tout d'abord par le couplage de thiol suivi de l'oxydation en sulfone.

3.2.1.2.3. Couplage de thiol puis oxydation en sulfone

Peu de couplages de thiols à partir de composé aromatique iodé ont été décrit par catalyse au palladium.¹⁰⁶ En revanche, de nombreuses réactions de couplage par catalyse au cuivre, principalement au CuI, permettent d'accéder aux arylthioéthers, en présence ou non de ligand.¹⁰⁷ Différentes conditions ont donc été testées sur la 8-chloro-3-iodoquinoline en essayant de coupler le 4-fluorobenzénethiol **III-4a** (Tableau 9).



Entrée	CuI (mol%)	Ligand	Base	Solvant	Température	Rendement III-1a ^a
1	2.5	/	Cs ₂ CO ₃	DMF	100°C	94 %
2	2.5	/	NaH	DMF	100°C	76 %
3	5	/	Cs ₂ CO ₃	(CH ₂ OH) ₂	80°C	68 %
4	5	(CH ₂ OH) ₂ (2 eq.)	Cs ₂ CO ₃	<i>i</i> PrOH	80°C	81 %

^a rendement isolé

Tableau 9 : Couplage du 4-fluorobenzénethiol

En s'inspirant des travaux de Van Koten¹⁰⁷, deux essais ont été réalisés sur le composé **III-2** sans ligand en présence d'une base dans le DMF (entrées 1 et 2). D'après le tableau ci-dessus, il s'avère que le Cs₂CO₃ est la base la plus efficace donnant un rendement de 94 % (entrée 1 et 2). Dans le brevet de Billington,¹⁰⁷ l'éthylène glycol sert à la fois de solvant et de ligand du cuivre. Cependant, dans ces conditions un rendement de 68 % seulement a été obtenu (entrée 3). En 2002, Buchwald¹⁰⁷ utilise cette fois l'éthylène glycol uniquement comme ligand et l'isopropanol comme solvant. Un meilleur rendement de 81 % a été observé (entrée 4) mais il reste toutefois inférieur aux conditions sans ligand développées par Van Koten.

¹⁰⁶ B. Liu, R.S. Shetty, K.K. Moffett, M.J. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1680

¹⁰⁷ a) Ethylène glycol : F.Y. Kwong, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3517 ; A. Billington, N.M. Clayton, D.A. Stevens, *WO 2008/116816*, **2008** ; b) Phénanthroline : Y. Feng, X. Zhao, J. Wang, F. Zheng, H. Xu, *Chin. J. Chem.*, **2009**, 27, 2423 ; c) Dérivés de l'anthracène : D.J.C. Prasad, G. Sekar, *Synthesis*, **2010**, 1, 79 ; d) Ligand triopod : Y.J. Cheng, H.H. Chen, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5609 ; e) Sans ligand : Q. Zhao, L. Li, Y. Fang, D. Sun, C. Li, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 459 ; V.K. Akkilagunta, V.P. Reddy, K.R. Ra, *Synlett*, **2010**, 8, 1260 ; Y.S. Feng, Y.Y. Li, L. Tang, W. Wu, H.J. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2489 ; E. Sperotto, G.P.M. Van Klink ; J.G. De vries, G. Van Koten, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5625

L'utilisation du 4-nitrobenzène thiol en suivant le protocole décrit par Van Koten ne montre la formation d'aucun produit. Cependant, l'augmentation de la quantité de CuI à 20 mol% et l'ajout de DMEDA (20 mol%), comme ligand, ont permis d'obtenir le produit **III-5c** avec un bon rendement de 65 %. Les 4 intermédiaires **III-5** ont ainsi pu être obtenus avec de bons rendements (Schéma 24).

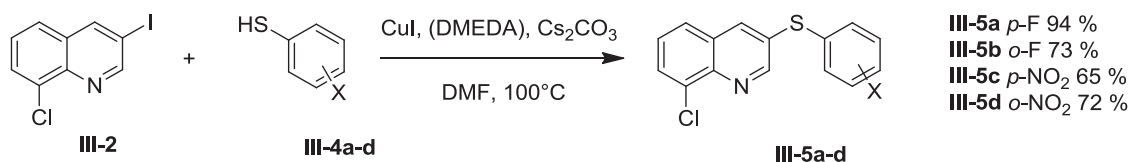
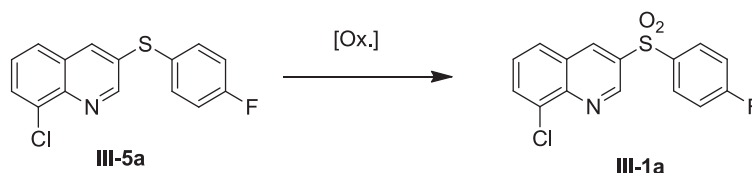


Schéma 24: Couplage des arylthiols

Afin d'obtenir les sulfones désirées, il est nécessaire d'oxyder les composés **III-5a-d**. Les premiers essais ont été réalisés en présence de *m*CPBA sur l'intermédiaire *p*-fluoré **III-5a** (Tableau 10). En présence de deux équivalents d'oxydant un mélange de sulfone **III-1a** et de sulfoxyde **III-6a** est obtenu (entrée 1).

Pour d'aboutir à une oxydation totale en **III-1a** un excès de *m*CPBA a été utilisé (entrée 2). L'oxydation complète du soufre en sulfone a bien été observée mais une suroxydation a conduit à la formation du produit **III-7a** (30 %). Un autre réactif d'oxydation a donc été utilisé : le magnésium monoperoxyphthalate (MMPP). Avec l'addition de 2.25 équivalents seule la sulfone **III-1a** est formée sélectivement avec un rendement de 95% (entrée 3).



Entrée ^a	Oxydant	Produit	Rendement ^b
1	<i>m</i> CPBA (2 eq.)	 III-6a III-1a	Mélange non séparable
2	<i>m</i> CPBA (6 eq.)	 III-7a	30 %
3	MMPP (2.25 eq.)	 III-1a	95 %

^a conditions : *m*CPBA, CH₂Cl₂, 23°C ou MMPP, CH₂Cl₂/MeOH 9:1, 23°C

^b rendement isolé

Tableau 10 : Oxydation en sulfone

L'oxydation au MMPP a permis d'obtenir avec de bons rendements les sulfones **III-1a-d** quelque soit le substituant en position *ortho* ou *para* (Schéma 25).

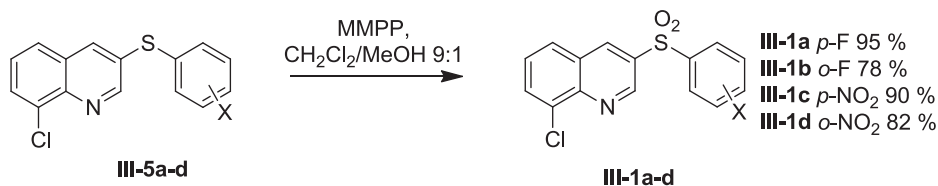


Schéma 25 : Oxydation en sulfone

3.2.1.3. Introduction de la pipérazine par couplage de Buchwald

De nombreuses aminations palladocatalysées ont été décrites sur des aryles bromés ou iodés¹⁰⁸ mais ce n'est qu'à la fin des années 1990 que Buchwald publie l'usage d'un nouveau ligand : la DavePhos (Figure 35) dans le cas d'amination de chlorures d'aryle non activés.¹⁰⁹ L'addition oxydante sur les chlorures d'aryle est lente et pour faciliter cette étape le groupe de Buchwald a commencé à s'intéresser à des phosphines riches en électrons. A partir du PPFA¹¹⁰ qui présente un motif amino donneur et permet d'effectuer des transformations jusque là difficile, le développement de ligands biarylaminophosphine a permis d'obtenir la DavePhos.

D'autres aminations palladocatalysées de chlorures d'aryle plus ou moins activés ont par la suite été décrites, en utilisant différentes phosphines (Figure 35). Dans le cas des ligands de type biarylphosphine, le développement d'un précatalyseur, stable à l'air et thermiquement, a été formé à partir de tBuJohnPhos¹¹¹ et de palladium acétate permettant de diversifier les conditions de couplage de chlorures d'aryles. Des ligands bidentates tels que le BINAP et le XantPhos ont aussi été utilisés.¹¹² Des ligands plus exotiques comme la Mor-DalPhos¹¹³, utilisable en milieu aqueux ou sans solvant, et la ClickPhos¹¹⁴ développés spécifiquement pour l'amination de chlorures d'aryle non activés sont également intéressants.

¹⁰⁸ a) N. B. Kondratenko, A. A. Kolomejcev, B. O. Mogilevskaya, N. M. Varlamova, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim. (Rus.)*, **1986**, 22, 1721 ; b) A. S. Guram, R. A. Rennels, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 1348

¹⁰⁹ D. W. Old, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9722

¹¹⁰ J-F. Marcoux, S. Wagaw, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1568

¹¹¹ D. Zim, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2413

¹¹² T.H.M. Jonckers, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemièrre, G. Rombouts, L. Pieters, A. Haemers, R.A. Dommissie, *Synlett*, **2003**, 5, 615

¹¹³ B.J. Tardiff, M. Stradiotto, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 21, 3970

¹¹⁴ Q. Dai, W. Gao, D. Liu, L.M. Kapes, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3928

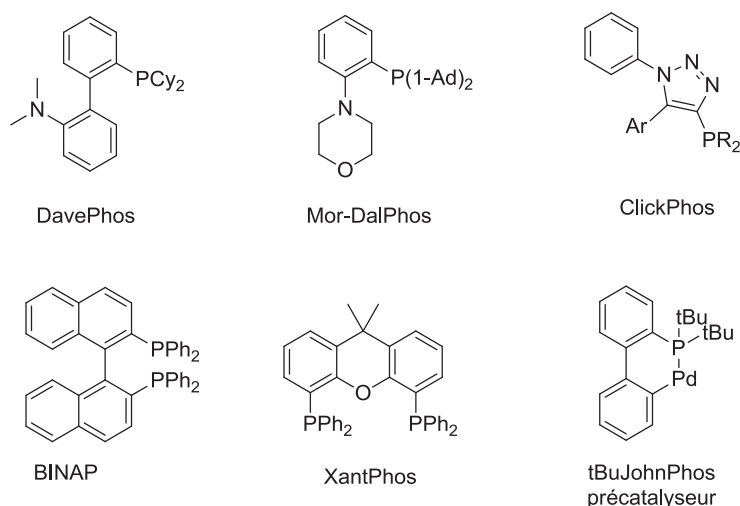
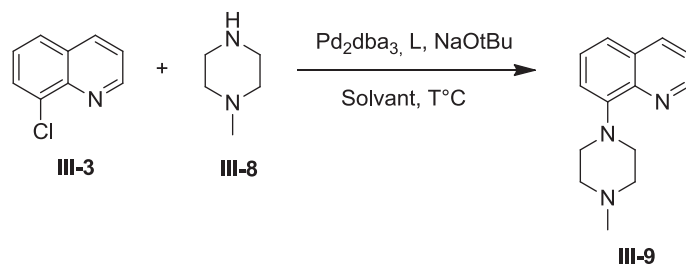


Figure 35: Ligands utilisés pour un couplage de Buchwald sur un ArCl

Afin d'identifier la phosphine la plus à même de réaliser le couplage C-N sur nos substrats, la réaction a été étudiée avec comme substrat modèle la 8-chloroquinoline **III-3**. L'amination palladocatalysée a été réalisée à partir de différentes phosphines disponibles au laboratoire telles que la CyclohexylJohnPhos, le BINAP, la DavePhos et la XantPhos (Tableau 11).



Entrée ^a	Ligand	Solvant	Température	Rendement III-9 ^b
1	CyclohexylJohnPhos	Toluène	110°C	/
2	BINAP	Toluène	110°C	/
3	DavePhos	Dioxane	100°C	99 %
4	XantPhos	Dioxane	100°C	77 %

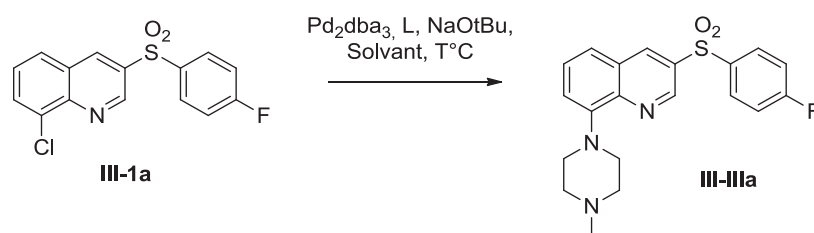
^a conditions : Pd₂dba₃ (5 mol%), L (10 mol%), NaOtBu (1.4 eq.), N-méthylpipérazine (1.4 eq.), solvant, T°C, N₂, 15 h

^b rendement isolé

Tableau 11: Essais de couplage sur la 8-chloroquinoline

Les résultats ci-dessus montrent que seules la DavePhos et la XantPhos permettent d'obtenir le produit d'amination **III-9** (entrées 3 et 4). La DavePhos, conduisant aux meilleurs rendements, a été engagée dans la réaction de couplage de la N-méthylpipérazine avec la molécule *para* fluorée **III-1a** (Tableau 12). Dans les conditions préalablement établies, la formation de la liaison C-N n'a pas été

observée (entrée 1). La présence du groupement arylsulfonyle en position 3 semble modifier la réactivité. Les paramètres ont donc été à nouveau optimisés à partir de **III-1a**. La Xantphos, fonctionnant également avec la 8-chloroquinoline, a alors été testée mais donne un faible rendement de 29 % (entrée 2). Le solvant a ensuite été modifié en remplaçant le dioxane par du toluène où la DavePhos donne à nouveau un meilleur rendement que la XantPhos, respectivement 69 % et 42 % (entrées 3 et 4).



Entrée ^a	L	Solvant	T°C	Temps	Rendement III- IIIa ^b
1	DavePhos	Dioxane	100°C	48h	/
2	XantPhos	Dioxane	100°C	24-48h	29 %
3	DavePhos	Toluène	110°C	24h	69 %
4	XantPhos	Toluène	110°C	24h	42 %
5 ^c	DavePhos	Toluène	110°C	24h	66 %
6 ^c	XantPhos	Toluène	110°C	24h	76 %

^a conditions : Pd2dba3 (5 mol%), L (10 mol%), NaOtBu (1.4 eq.), N-méthylpiperazine (1.4 eq.), solvant, T°C, N₂, 15 h

^b rendement isolé

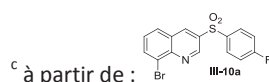


Tableau 12 : Essais de couplage sur le composé **III-1a**

L'influence du groupement partant a été étudiée en synthétisant le substrat bromé en position 8 (**III-10a**). Celui-ci a été synthétisé et engagé dans les couplages de Buchwald avec la DavePhos et la XantPhos (entrées 5 et 6). Contrairement aux observations faites précédemment le rendement est amélioré avec la XantPhos. Cependant, dû à la difficulté de synthèse du composé bromé **III-10a**, comparée à celle de **III-1a**, cette faible augmentation du rendement ne justifie pas l'utilisation de ces nouvelles conditions.

Les conditions de l'entrée 3 ont été appliquées aux autres substrats, *o*-F, *o*- et *p*-NO₂ (Tableau 13). Si la réaction fonctionne avec **III-1b** (*o*-F) (entrée 2) avec un rendement plus faible (42 %), les dérivés nitro (**III-1c-d**) montrent peu ou pas de formation de la liaison C-N (entrées 3 et 4). En revanche, la réduction du groupement NO₂ a été observée dans ces conditions. En effet la présence

d'une base forte telle que le NaOtBu peut être délétère à la réaction en présence de certains groupements fonctionnels tels que les nitro.¹¹⁵ La base Cs₂CO₃ a alors été utilisée mais ce changement n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage **III-IIIc**. Hartwig a décrit en 2008 l'utilisation de nouveaux ligands ou complexe permettant de réaliser des aminations palladocatalysées de chlorures d'aryle.¹¹⁶

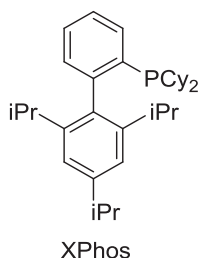


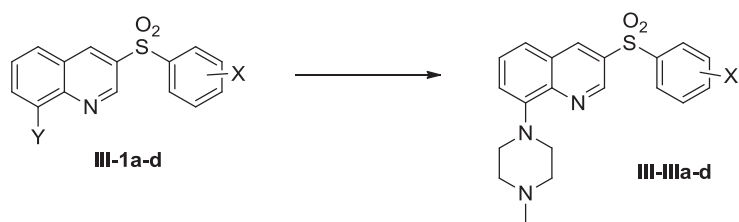
Schéma 26: Structure de la XPhos

La structure de la Xphos (Schéma 26), avec ses groupements encombrants sur le 2^{ème} noyau aromatique, permet d'augmenter la stabilité du catalyseur, d'éviter la cyclométallation et ainsi d'accélérer la formation du complexe L₁Pd(0) afin d'amorcer le cycle catalytique. Le ligand XPhos a alors été testé, permettant ainsi d'augmenter l'efficacité et la vitesse du cycle catalytique. Un rendement correct de 48 % en **III-IIIc** a été obtenu (entrée 5). Malgré de nombreux essais de couplage sur le dérivé *o*-NO₂ **III-1d** aucune formation de produit d'amination n'a été observée. La synthèse de l'intermédiaire possédant un triflate, meilleur groupe partant que le chlore, a alors été réalisée. L'amination de la 8-trifluorométhanesulfonate quinoline est décrite avec le ligand BINAP¹¹⁷ et ces conditions ont permis d'obtenir **III-IIIId** avec un rendement satisfaisant de 56 % (entrée 6).

¹¹⁵ a) J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6359 ; b) M.B. Bertrand, M.L. Leathen, J.P. Wolfe, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 457

¹¹⁶ Q. Chen, T. Ogata, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6586

¹¹⁷ A.M. Venkatesan, O.D. Santos, M. Asselin, G.T. Grosu, D.A. Evrard, R.E. Mewshaw, K. Meagher, *US 2009/0054454*, **2009**



Entrée ^a	Y	Substitution X	L	Base	Rendement III-III ^b
1	Cl	<i>p</i> -F	DavePhos	NaOtBu	III-IIIa 69 %
2	Cl	<i>o</i> -F	DavePhos	NaOtBu	III-IIIb 42 %
3	Cl	<i>p</i> -NO ₂	DavePhos	NaOtBu	III-IIIc 7 % ^c
4	Cl	<i>p</i> -NO ₂	DavePhos	Cs ₂ CO ₃	III-IIIc 0 %
5	Cl	<i>p</i> -NO ₂	XPhos	Cs ₂ CO ₃	III-IIIc 48 %
6	OTf	<i>o</i> -NO ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	III-IIId 56 %

^a conditions : Pd₂dba₃ (5 mol%), L (10 mol%), Base (1.4 eq.), *N*-méthylpipérazine (1.4 eq.), toluène, 110°C, N₂, 15 h

^b rendement isolé

^c La réduction du NO₂ en NH₂ a été observée

Tableau 13 : Couplage sur les 4 substrats

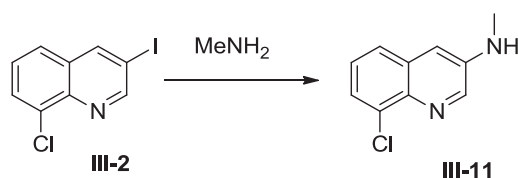
A partir de ces premiers analogues de [¹¹C]GSK215083, la nature du groupement accepteur de liaison hydrogène a été modifié, ainsi que la position de l'arylsulfonyle pour donner de nouveaux ligands des récepteurs 5-HT₆.

3.2.2. Synthèse des analogues du type sulfonamide : 2FNQ1P et 4FNQ1P

Tout d'abord, il a été envisagé de faire varier le groupement accepteur de liaison hydrogène en remplaçant la sulfone par un groupement *N*-méthylarylsulfonamide.

3.2.2.1. Introduction de la *N*-méthylamine sur la 8-chloro-3-iodoquinoline

Afin de réaliser une synthèse divergente des différents sulfonamides, l'intermédiaire NH-méthylé **III-11** devait être synthétisé. Pour cela des couplages au cuivre et au palladium avec la méthylamine ont été réalisés.



Entrée	Conditions	Produit observé	Rendements
1	CuI, DMEDA, Cs ₂ CO ₃ , DMF, 100°C	/	/
2	Pd ₂ dba ₃ , BINAP, NaOtBu, toluène, 110°C	/	/
3	Pd ₂ dba ₃ , Xantphos, NaOtBu, toluène, 110°C	 III-12	45 %
4	Pd ₂ dba ₃ , Xantphos, NaOtBu, THF, 65°C	 III-12	42 %
5	Pd ₂ dba ₃ , Xantphos, NaOtBu, THF, 23°C	 III-12	48 %

Tableau 14 : Introduction de la méthylamine sur la 8-chloro-3-iodoquinoline

Le couplage par catalyse au CuI sur **III-2** dans des conditions classiques en présence d'un ligand¹¹⁸ n'a pas montré la formation du produit attendu. De même, une catalyse au palladium en présence de Pd₂dba₃ et BINAP n'a pas été plus concluante.¹¹⁹ Cependant, en utilisant la XantPhos comme ligand, seul le produit de *bis*-couplage **III-12** a été observé. La réaction a alors été réalisée à plus basse température afin d'essayer de ralentir le 2^{ème} couplage. Cependant aucune différence de réactivité n'a été observée. L'utilisation de la Boc-méthylamine **III-14**, synthétisable dans des conditions standards (Schéma 27),¹²⁰ a permis de contourner la trop bonne réactivité de la méthylamine.

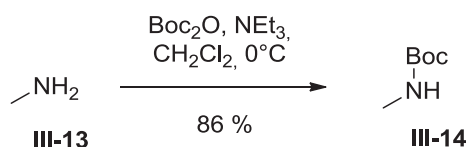


Schéma 27 : Synthèse de la Boc-méthylamine

¹¹⁸ P.C. Ting, R.G. Aslanian, J. Cao, D.W. Kim, R. Kuang, G. Zhou, R.J. Herr, A.J. Zych, J. Yang, H. Wu, N. Zorn, *WO 2008/115381*, **2008**

¹¹⁹ S.A. Boyd, S. Miller, A. Thomas, R. Xu, Y. Lehuero, I. Gunawardana, G. Zhang, J. Demeese, M. McLaughlin, M. Yanik, M.L. Jr Lupher, I.C. Jacobson, E.D. Thorsett, F.S. Farouz, R.A. Kasar, *WO 2005/016883*, **2005**

¹²⁰ G.W. Muller, R.S.C. Chen, *WO 2008/033567*, **2008**

Le couplage de **III-14** par catalyse au palladium sur **III-2** s'est effectué avec de bons rendements à l'aide de la XantPhos (Schéma 28). S'en est suivi un deuxième couplage de type Buchwald avec la DavePhos pour introduire la *N*-méthylpipérazine en position 8. L'intermédiaire **III-16** obtenu a été déprotégé à l'aide de TFA et engagé directement dans une réaction de couplage avec des chlorures de sulfonyles en milieu basique.

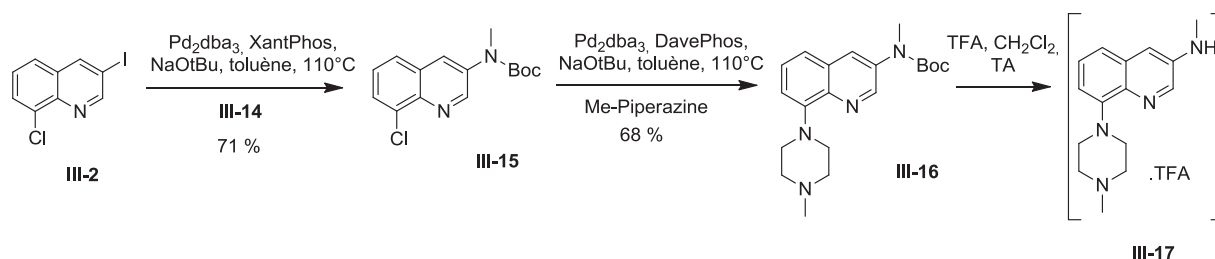
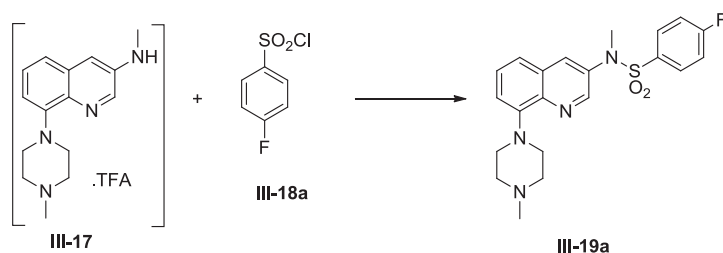


Schéma 28 : Synthèse de l'intermédiaire **III-17**

3.2.2.2. Sulfonylation

Lors de cette dernière étape de sulfonylation, aucun produit **III-19a** n'a été obtenu (Tableau 15). Différentes conditions basiques de couplage des chlorures de sulfonyles ont été testées mais aucune n'a permis d'obtenir la formation de produit **III-19a**.



Entrée	Conditions	Rendement III-19a
1	NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 23°C	0 %
2	NEt ₃ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , 23°C	0 %
3	Pyridine, 110°C	0 %
4	NaH, THF, 0°C	0 %

Tableau 15 : Conditions de couplage des chlorures de sulfonyle

L'addition de DMAP comme activant n'a pas permis de favoriser cette réaction (entrée 2).¹²¹ Lorsque les réactions de sulfonylation sont difficiles à réaliser, la réaction peut être effectuée directement dans la pyridine¹²² mais sans succès dans notre cas (entrée 3).

¹²¹ C.G. Diefenbacher, T.A. Engler, H.Y. Li, S. Malhotra, J.S. Sawyer, Y. Wang, *WO 2006/052568*, **2006**

3.2.2.3. Formation de sulfonamides

La sulfonylation des 3-méthylaminoquinolines **III-17** n'étant pas réalisable, une voie de synthèse différente a été envisagée afin d'introduire le groupement *N*-méthylsulfonamide directement sur la 8-chloro-3-iodoquinoline. Les différents *N*-méthylsulfonamides **III-20** ont été préalablement synthétisés (Schéma 29).¹²³

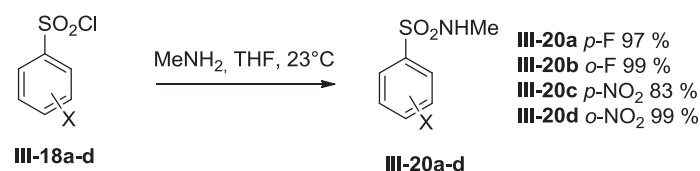
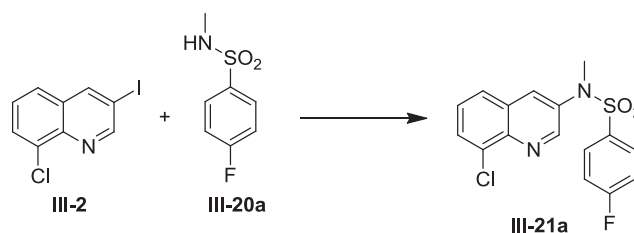


Schéma 29 : Synthèse de sulfonamides

Différentes méthodes de couplage de iodures d'aryle avec des *N*-méthylsulfonamides aromatiques sont décrites dans la littérature, principalement par catalyse au cuivre.¹²⁴ Ce type de catalyse n'a pas été concluant dans notre cas même en faisant varier les conditions réactionnelles (Tableau 16). Par contre, en échangeant le cuivre par du palladium, une méthode de couplage efficace avec la XPhos comme ligand (entrée 6) a pu être mise au point.



Entrée	Conditions	Rendement III-21a ^a
1	CuI, Cs ₂ CO ₃ , DMSO, 100°C	0 %
2	CuI, Sarcosine, Cs ₂ CO ₃ , DMF, 100°C	0 %
3	CuI, DMEDA, Cs ₂ CO ₃ , DMF, 100°C	0 %
4	CuI, DMEDA, NaH, DMF, 100°C	0 %
5	Pd ₂ dba ₃ , XantPhos, NaOtBu, toluène, 110°C	0 %
6	Pd ₂ dba ₃ , XPhos, Cs ₂ CO ₃ , toluène, 110°C	81 %

^a rendement isolé

Tableau 16 : Couplage du *N*-méthyl-4-fluorobenzenesulfonamide

¹²² N.P. Barton, B.R. Bellenie, A.T. Doran, A.J. emmons, J.P. Heer, C.M. Salvagno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 528

¹²³ M. Yoshida, N. Sakauchi, A. Sato, *US 2011/034464*, **2011**

¹²⁴ a) W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7295 ; b) X. Wang, A. Guram, M. Ronk, J.E. Milne, J.S. Tedrow, M.M. Faul, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 7 ; c) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4987

Ces conditions de réaction ont donc été appliquées aux différents sulfonamides fluorés et nitrés (Schéma 30). Cependant, avec le *p*-NO₂ un faible rendement en **III-21c** a été obtenu alors qu'avec le *o*-NO₂ aucun produit ne fut observé. Que ce soit par catalyse au palladium ou au cuivre, Rivero¹²⁵ et Hamblin¹²⁶ ont montré que la présence d'un groupement fortement électroattracteur tel que le NO₂ en position *para* diminue fortement la nucléophilie du sulfonamide conduisant à des rendements très faibles, voire nuls.

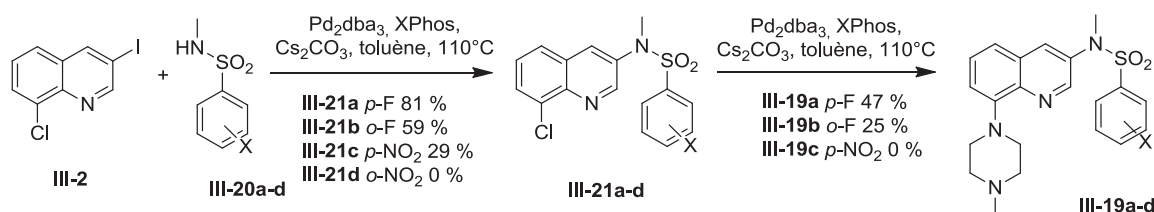


Schéma 30 : Synthèse des **III-19** par deux couplages de type Buchwald

L'introduction de la *N*-méthylpipérazine par le couplage de Buchwald n'a donné que des rendements modestes avec les intermédiaires fluorés **III-21a** et **III-21b** et aucun couplage n'a été observé avec l'intermédiaire **III-21c**. L'utilisation d'un dérivé chloré dans une réaction de Buchwald est encore peu développée et sensible suivant les substrats ce qui pourrait expliquer le manque de réactivité malgré l'utilisation de la XPhos. De plus ces très mauvais rendements peuvent, éventuellement, s'expliquer en partie par une réaction de substitution nucléophile aromatique parasite des substituants fluoro et nitro qui sont en *ortho* ou *para* du groupement électroattracteur SO₂.¹²⁷

Les tests d'affinité ayant été réalisés sur **III-19a** et **III-19b** et le composé *ortho* **III-19b** présentant une meilleure affinité pour le récepteur 5-HT₆ (cf. paragraphe 3.2.6), uniquement la synthèse du précurseur nitré **III-19d** a été poursuivie.

Par analogie avec les résultats précédemment obtenus en série sulfones, l'utilisation du groupement triflate en position 8, à la place du chlore, a été envisagée pour améliorer l'étape d'addition oxydante et d'insertion de l'amine dans le cycle catalytique.¹²⁸ L'introduction du sulfonamide **III-20d** sur **III-22** n'a pas montré la formation du produit de couplage. Il a alors été envisagé de coupler le sulfonamide non méthylé **III-23d**, puis de réaliser la *N*-méthylation (Schéma 31).

¹²⁵ G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4373

¹²⁶ I.G.C. Coutts, M. Hamblin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 23, 2445

¹²⁷ S.D. Kim, D. Ka, I.S. Chung, S.Y. Kim, *Macromolecules*, **2012**, 45, 3023

¹²⁸ D.S. Surry, S.L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 27

Le couplage au cuivre de la 3-iodo-8-triflate quinoline **III-22** avec le sulfonamide *o*-NO₂ **III-23d** permet d'obtenir le produit **III-24d** avec un rendement de 28 % qui sera suivi par l'étape de méthylation donnant **III-25d** avec des rendements variant de 69 à 91 %. Le couplage de Buchwald à partir de l'intermédiaire triflate **III-25d** à l'aide de BINAP permet d'obtenir le composé final **III-19d** (63 %).

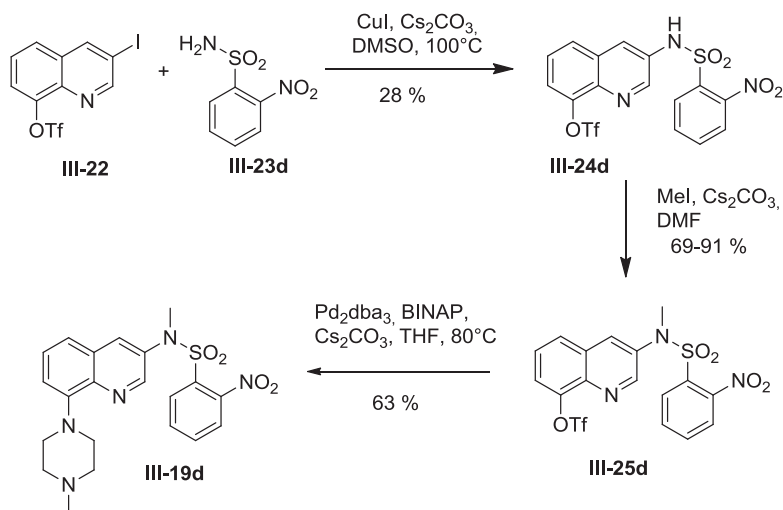


Schéma 31 : Synthèse du composé **III-19d**

3.2.3. Synthèse du 4FQ1P0

Le groupement sulfoxyde est également un groupement accepteur de liaison hydrogène et électroattracteur, donc susceptible de provoquer une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). La synthèse d'un tel type de composé permettra de comparer l'influence du groupement accepteur de liaison hydrogène sur l'affinité de la molécule pour le récepteur. De plus l'influence du motif sulfoxyde sur la S_NAr pourra également être évaluée lors du radiomarquage.

A partir des intermédiaires *para*-substitués **III-5a** et **III-26c**, synthétisés pour le ligand **4FQ1P**, l'oxydation en sulfoxyde a été réalisée en présence de *m*CPBA (Schéma 32).¹²⁹ Le couplage de Buchwald pour introduire la pipérazine en position 8 de la quinoline a été réalisé à partir de l'intermédiaire chloré **III-27a** pour le *p*-F et à partir du triflate **III-27c** pour le *p*-NO₂, comme précédemment décrit en série sulfone et sulfonamide.

¹²⁹ T. Kimura, N. Takahashi, M. Sasage, T. Namauo, S. Ogawa, R. Sato, *J. Sulf. Chem.*, **2009**, 30, 377

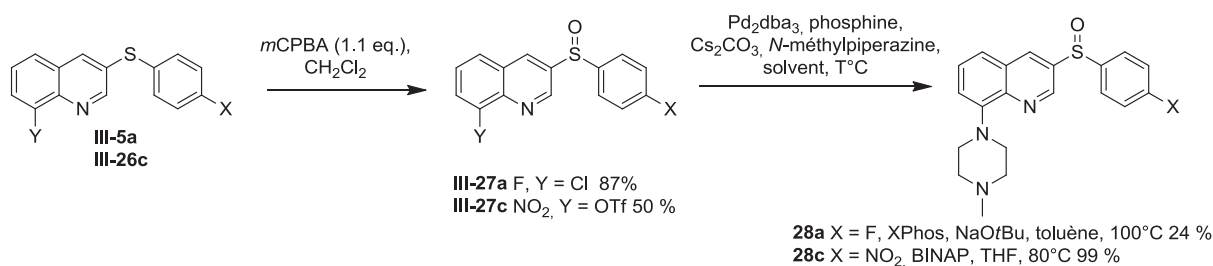


Schéma 32 : Synthèse des composés de type sulfoxyde

Du fait des problèmes de réactivité rencontrés lors des synthèses des composés ortho-substitués sur la partie arylsulfone, seul le ligand et son précurseur *para* substitués ont été synthétisés afin de valider la méthode. Ainsi l'efficacité du radiomarquage avec un groupement sulfoxyde, susceptible d'être moins favorable pour la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ du fait de son pouvoir électroattracteur plus faible pourra être étudiée. Ce groupement en position *para* permettra également, dans un premier temps, de s'affranchir d'un éventuel problème d'encombrement stérique lors du radiomarquage par substitution nucléophile aromatique.

3.2.4. Synthèse du 4FQ1P5

La variation de position du groupement sulfonyle sur la quinoline correspond toujours à la structure attendue des ligands d'après le pharmacophore des antagonistes du récepteur 5-HT₆. Afin d'étudier l'influence de la position relative du motif sulfone par rapport à la *N*-méthylpiperazine, le composé sulfonylé en position 5 de la quinoline a été envisagé.

Pour favoriser la iodation électrophile du noyau benzénique de la quinoline par rapport au noyau pyridine un groupement activant est introduit. Ainsi, à partir de la 8-chloro-3-iodoquinoline, il sera possible d'influencer la position de la iodation, et donc la position d'introduction de la sulfone, en introduisant un groupement azoté à la place du chlore en position 8.

Par conséquent, la *N*-méthylpiperazine a d'abord été introduite en position 8 par un couplage de Buchwald d'après les conditions mises au point au paragraphe 3.2.1.3. Puis la iodation de **III-9** à l'aide de *N*-iodosuccinimide a été réalisée dans les mêmes conditions acides que précédemment. La iodation a ainsi été orientée en position 5 sur le noyau quinoline. Le 4-fluorobenzénethiol a ensuite été couplé sur **III-29** à l'aide de CuI puis s'en est suivi la réaction d'oxydation.

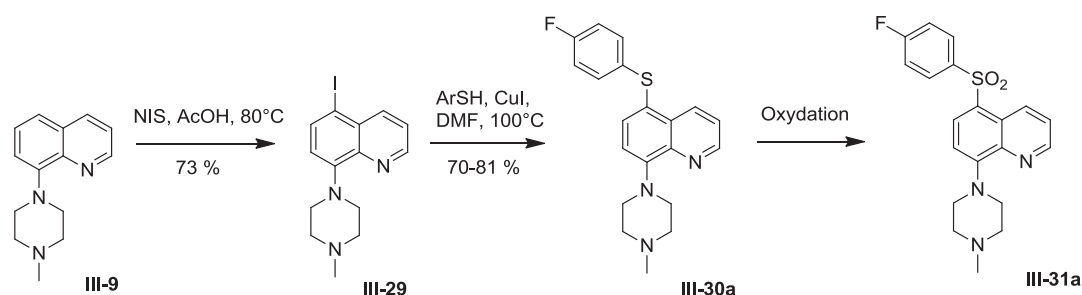


Schéma 33 : Synthèse des composés 5-arylsulfonyl substitués

Entrée ^a	Oxydant	Solvant	Rendement ^b
1	MMPP 2.25 eq.	CH ₂ Cl ₂ /MeOH 9 :1	0 %
2	<i>m</i> CPBA 2.1 eq.	CH ₂ Cl ₂	0 %
3	H ₂ O ₂ excès	HFIP	0 %
4	Oxone® 2.05 eq.	DMF	0 %
5	Oxone® 2.05 eq.	H ₂ O/MeOH 1 :1	46 %

^a les réactions sont réalisées à 23°C pendant 15 h

^b rendement isolé

Tableau 17 : Conditions d'oxydation en sulfone

Les réactifs classiques d'oxydation déjà utilisés comme le MMPP et le *m*CPBA n'ont pas permis d'obtenir le produit **III-31a**, de même que l'utilisation d'eau oxygénée dans le HFIP.¹³⁰ Lorsque la réaction est réalisée avec de l'Oxone®¹³¹ et dans un mélange de solvant polaire et protique H₂O/MeOH 46 % de produit attendu **III-31a** est obtenu. Du fait des problèmes rencontrés lors de la réaction d'oxydation, seul le composé para-fluoré **III-31a** a été synthétisé afin de réaliser le test d'affinité pour le récepteur 5-HT₆ et ainsi déterminer s'il est utile de poursuivre avec ces structures.

3.2.5. Synthèse des analogues bis-sulfonylés et bis-sulfonamides

3.2.5.1. Synthèse des analogues bis-sulfonylés : 4FQNP et 2FQNP

D'après les pharmacophores décrits,⁹⁰ aucune contrainte concernant une possible substitution sur la partie de la molécule portant l'atome positivement ionisable n'est donné. Il a alors été envisagé d'introduire le groupement SO₂Ar nécessaire au radiomarquage sur la piperazine, située

¹³⁰ K.S. Ravikumar, J-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3141

¹³¹ a) DMF : C.J. Lunniss, A.W.J. Cooper, C.D. Eldred, M. Kranz, M. Lindvall, F.S. Lucas, M. Neu, A.G.S. Preston, L.E. Ranshaw, A.J. Redgrave, J.E. Robinson, T.J. Shipley, Y.E. Solanke, D.O. Somers, J.O. Wiseman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1380 ; b) MeOH/H₂O : D. Sikazwe, M.L. Bondarev, M. Dukat, J.B. Rangisetty, B.L. Roth, R.A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5217

en position 8 du noyau quinoline. La présence d'un groupement accepteur de liaison hydrogène sur une autre partie de la molécule étant nécessaire, le groupement phénylesulfonyle sera introduit en position 3.

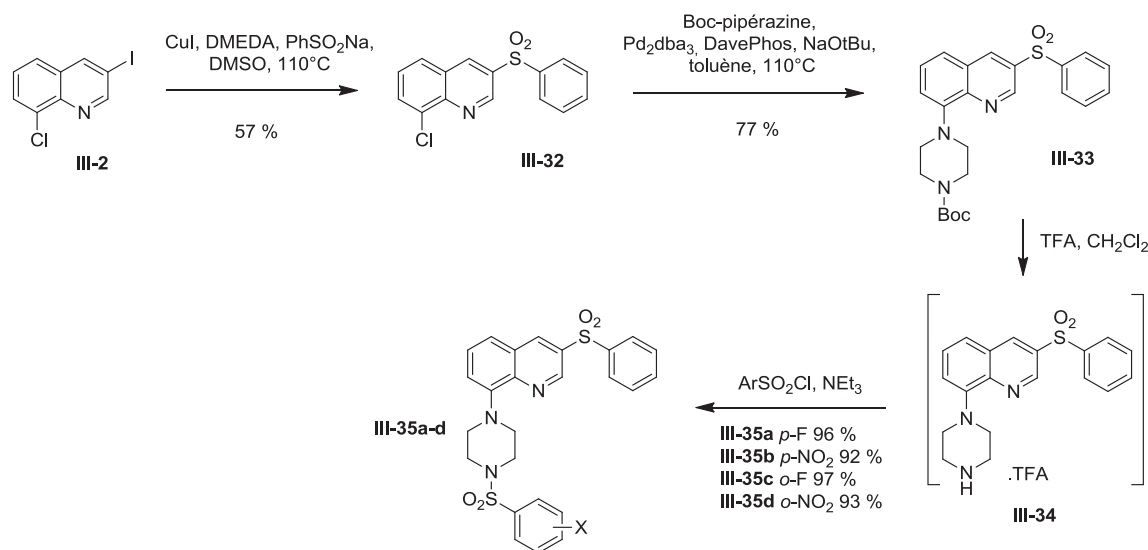


Schéma 34 : Synthèse des composés III-35

A partir du couplage d'arylsulfonate sur la 8-chloro-3-iodoquinoline décrit au paragraphe 3.2.1.2.2 par catalyse au cuivre, une amination de Buchwald a été réalisée sur **III-32** pour introduire la *N*-Boc-pipérazine en position 8 de la quinoline (Schéma 34). Le groupement Boc a ensuite été déprotégé en milieu acide pour former le sel de TFA **III-34** qui a été engagé dans une réaction de couplage avec le chlorure de sulfonyle en milieu basique, afin d'obtenir les ligands fluorés et les précurseurs nitrés correspondants *ortho* et *para* substitués. Cette synthèse efficace et divergente en dernière étape, mettant en œuvre différentes réactions déjà utilisées pour les premières molécules 5-HT₆ et 5-HT₇, a permis d'obtenir les ligands **III-35a-d**.

3.2.5.2. Synthèse des analogues bis-sulfonamides : 4FNQNP et 2FNQNP

De manière analogue aux ligands présentés ci-dessus, la même structure peut être envisagée en modifiant uniquement la nature du groupement accepteur de liaison hydrogène en position 3 de la quinoline en le remplaçant par le *N*-méthylbenzènesulfonamide.

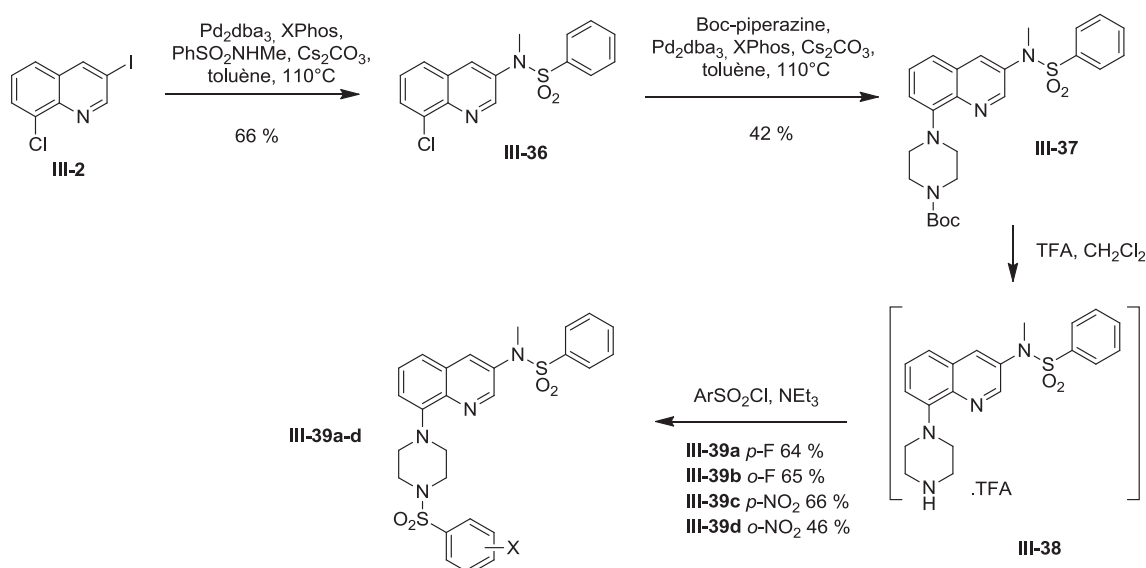


Schéma 35 : Synthèse des composés III-39

L'introduction du *N*-méthylbenzènesulfonamide peut se faire dans des conditions de type Buchwald en présence de XPhos avec un bon rendement de 66 % (Schéma 35). Un deuxième couplage de Buchwald permet d'introduire la *N*-Boc-pipérazine en position 8 comme précédemment. Le Boc sera déprotégé en milieu acide pour former le sel de TFA **III-38** qui sera engagé dans un couplage avec les chlorures de sulfonyles en milieu basique pour donner les molécules **III-39a-d**.

3.2.6. Conclusion sur les ligands de type quinoline

La synthèse de ces 10 ligands de type quinoline a permis de diversifier les structures en partant du [¹¹C]GSK215083. Ces ligands répondent tous à la structure du pharmacophore du récepteur 5-HT₆ et les tests d'affinités pour ce récepteur ont été réalisés (Figure 36). 4 d'entre eux présentent des affinités inférieures à 5 nM et seront donc étudiés comme potentiels radioligands des récepteurs 5-HT₆.

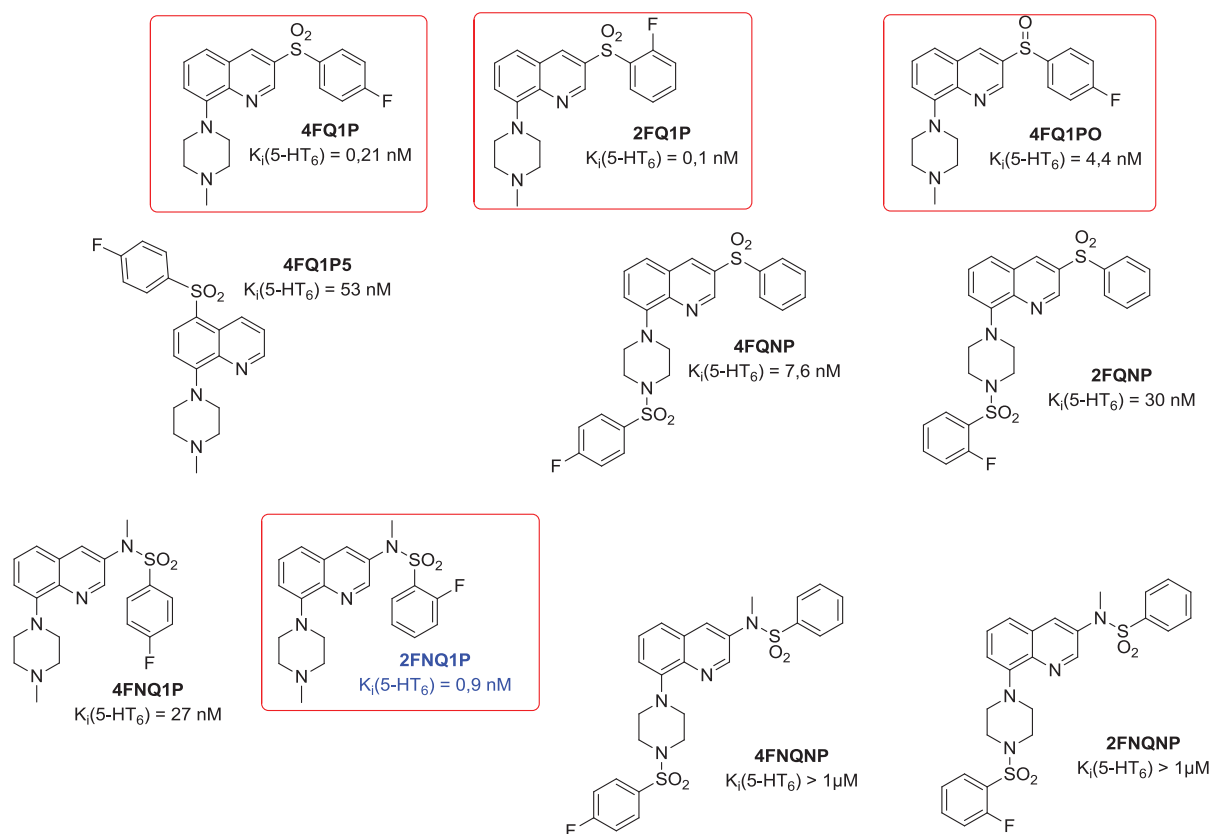


Figure 36 : Ligands de type quinoline synthétisés et tests d'affinité

Des premiers tests de sélectivité ont été effectués sur les 4 meilleurs ligands vis-à-vis du récepteur 5-HT_{2A} qui est le principal compétiteur des 5-HT₆ (Tableau 18).

Entrée ^a	Ligand	K _i 5-HT ₆ (nM)	K _i 5-HT _{2A} (nM)	Sélectivité 5-HT _{2A} /5-HT ₆
1	4FQ1P	0.21	1.7	8
2	2FQ1P	0.1	14	140
3	2FNQ1P	0.9	> 10 ⁻⁶ M	> 10 ³
4	4FQ1PO	4.4	54	12

^a tests d'affinité effectués par la CEREP sur récepteur 5-HT₆ isolé

Tableau 18 : Affinités et sélectivités des meilleurs ligands

Le **2FNQ1P** s'annonce prometteur en termes d'affinité et de sélectivité vis-à-vis des 5-HT_{2A} comme ligand des récepteurs 5-HT₆ (entrées 3 et 5). Les radiomarquages et les évaluations biologiques seront réalisés sur les 4 ligands sélectionnés et une attention particulière sera portée sur le **2FNQ1P** dans le cas de bons résultats comme radioligands.

3.3. Synthèse de ligands de type pyridine

La synthèse d'une première série de ligands de type quinoline présentant de bonnes affinités a permis d'envisager la synthèse de ligands possédant une structure hétérocyclique simplifiée pour

essayer de mettre au point une voie de synthèse plus rapide tout en conservant les bonnes affinités obtenues précédemment.

Pour cela il a été envisagé de remplacer le noyau quinoline **III-IV** (Schéma 36) par une pyridine **III-V** qui sera disubstituée. Elle présentera toujours les groupements indispensables pour répondre au pharmacophore, c'est-à-dire un groupement accepteur de liaison hydrogène matérialisé par une arylsulfone et un atome positivement ionisable toujours issu de la pipérazine.

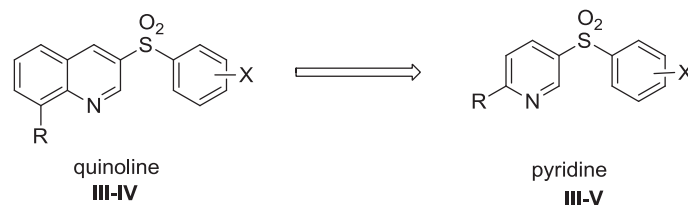


Schéma 36 : Nouveaux ligands envisagés de type pyridine

3.3.1. Synthèse des pyridines 2,5 disubstituées : 4FP1P et 2FP1P

Dans un premier temps, le groupement R sur la pyridine **III-V** correspondra à la pipérazine directement placée en position 2. A partir de la 2-fluoro-5-iodopyridine **III-40** commerciale la *N*-méthylpipérazine est introduite par substitution nucléophile aromatique avec un rendement quantitatif en **III-41** (Schéma 37). Le couplage des différents thiols par catalyse au cuivre a permis d'obtenir les intermédiaires **III-42a-d**.

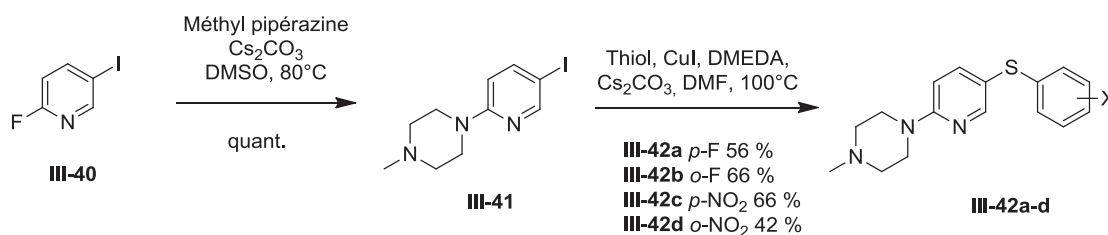


Schéma 37 : Synthèse des intermédiaires **III-42**

L'oxydation de **III-42a** en **III-43a** a été difficilement effectuée. De nombreux réactifs d'oxydation ont été testés notamment ceux ayant permis d'obtenir les sulfones lors des synthèses précédentes des ligands en série quinoline. Cependant, le *m*CPBA, le MMPP, le H₂O₂ ou l'Oxone®, n'ont pas permis d'obtenir **III-43a**. Des oxydants inorganiques tels que NaIO₄, OsO₄ ou

(NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O ont alors été testés (Tableau 19) suivant les conditions décrites dans la littérature.¹³²

Entrée ^a	Oxydant	Rendement III-43a ^b	Commentaire
1	NaIO ₄	/	Dégradation
2	NMO, OsO ₄ cat.	80 %	Conversion totale
3	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O	/	Dégradation

^a conditions : se reporter à la partie expérimentale
^b rendement isolé

Tableau 19 : Conditions d'oxydation en sulfone

Les conditions d'oxydation utilisant le couple NMO / OsO₄ (entrée 2), donnant un bon rendement, ont été appliquées à tous les intermédiaires **III-42** pour obtenir les produits **III-43** correspondant avec des rendements corrects, mais plus faibles dans le cas des molécules *ortho*-substituées **III-43b** et **III-43d** (Schéma 38).

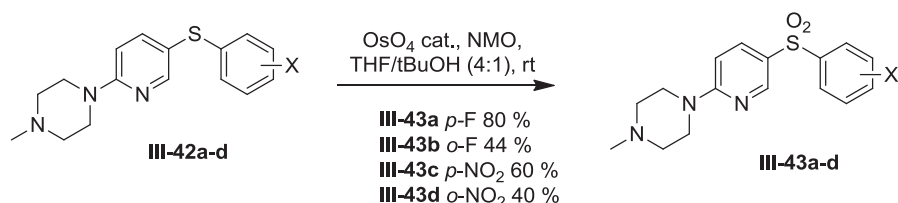


Schéma 38 : Synthèse des pyridines **III-43**

Les tests d'affinité ont été réalisés sur le **4FP1P** et le **2FP1P** avant de poursuivre le design de nouveaux ligands de type pyridine et de valider la simplification de l'hétérocycle (Figure 37). Malheureusement, le ligand *para* fluoré montre une faible fixation sur le récepteur 5-HT₆ alors que le ligand *ortho* fluoré présente une bien meilleure affinité tout en étant inférieure à celle des 4 ligands quinolines précédemment sélectionnés.

¹³² a) NaIO₄ : O. Soria-Arteche, R. Castillo, A. Hernandez-Campos, M. Hurtado de la Pena, G. Navarrete-Vazquez, J.L. Medina-Franco, K. Gomez-Flores, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2005**, 49, 353 ; b) NMO, OsO₄ : W. Priebe, G. Gryniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7353 ; « Mo » : K. Jeyakumar, R.D. Chakravarthy, D.K. Chand, *Catalysis Communications*, **2009**, 10, 1948

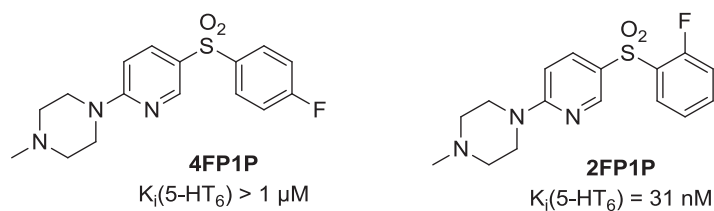


Figure 37 : Tests d'affinité

3.3.2. Synthèse des pyridines homologuées d'un carbone : 4FPB1P et 2FPB1P

Les affinités obtenues pour les premiers ligands de type pyridine peuvent laisser supposer que la simplification du noyau hétérocyclique a été trop importante. En effet on constate que la distance entre l'azote de l'hétérocycle central et celui de la *N*-méthylpipérazine a été diminuée par rapport au ligand quinoline **III-III** (Schéma 39).

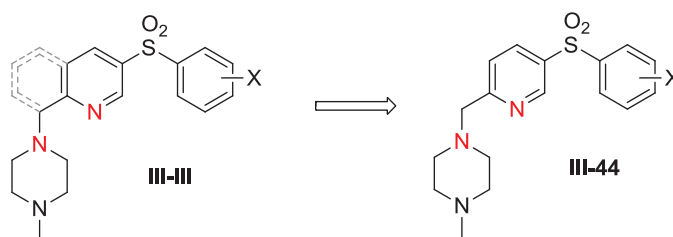


Schéma 39 : Homologation de pyridine, analogue de quinoline

L'homologation en position 2 permettrait de maintenir une distance équivalente entre les deux azotes qui peut être importante dans le design d'antagonistes des récepteurs 5-HT₆.

A partir du 5-bromopicolinaldéhyde est réalisé un couplage de type Buchwald avec les 2- et 4-fluorobenzénethiol (Schéma 40). L'amination réductrice¹³³ pour introduire la pipérazine sur l'aldéhyde en position 2 de la pyridine s'effectue avec des rendements de 74 et 75 % (**III-47a-b**). Les conditions d'oxydation préalablement développées sur les ligands **FP1P**, avec de la NMO et du OsO₄ en quantité catalytique, ont permis d'obtenir **III-44a** avec un rendement modeste de 38 %. Cependant **III-44b** n'a pas été observé dans ces conditions, ni avec d'autres oxydants.

¹³³ J.A. Kozlowski, W. Yu, M.K.C. Wong, S-H. Kim, L. Tong, B.J. Lavey, B.B. Shankar, D-Y. Yang, R. Feltz, A.M. Kosinski, G. Zhou, R.K. Rizvi, C. Dai, L. Fire, V.M. Girijavallabhan, D. Li, J. Popovici-Muller, J.E. Richard, K.E. Rosner, M.A. Siddiqui, L. Yang, *WO 2010/054279*, **2010**

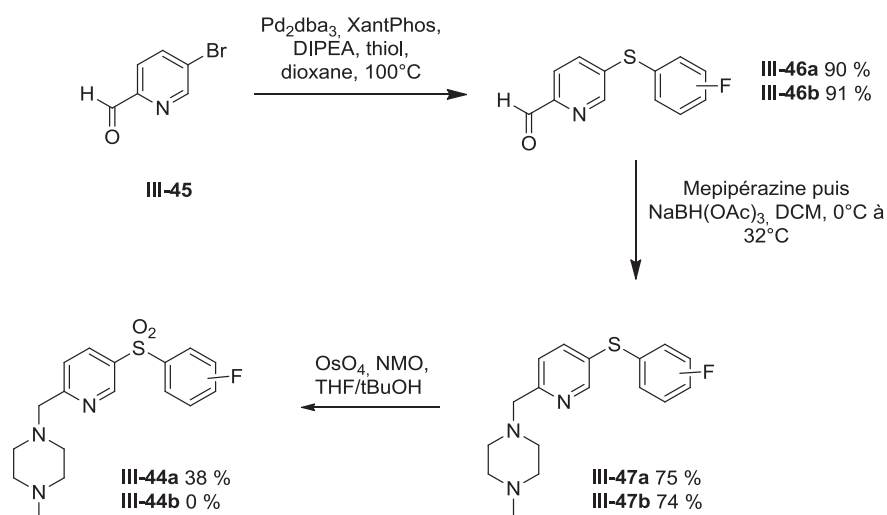


Schéma 40 : Synthèse du composé III-44

La synthèse a alors été modifiée pour obtenir **III-44b** en inversant les étapes d'oxydation et de couplage avec la pipérazine (Schéma 41).

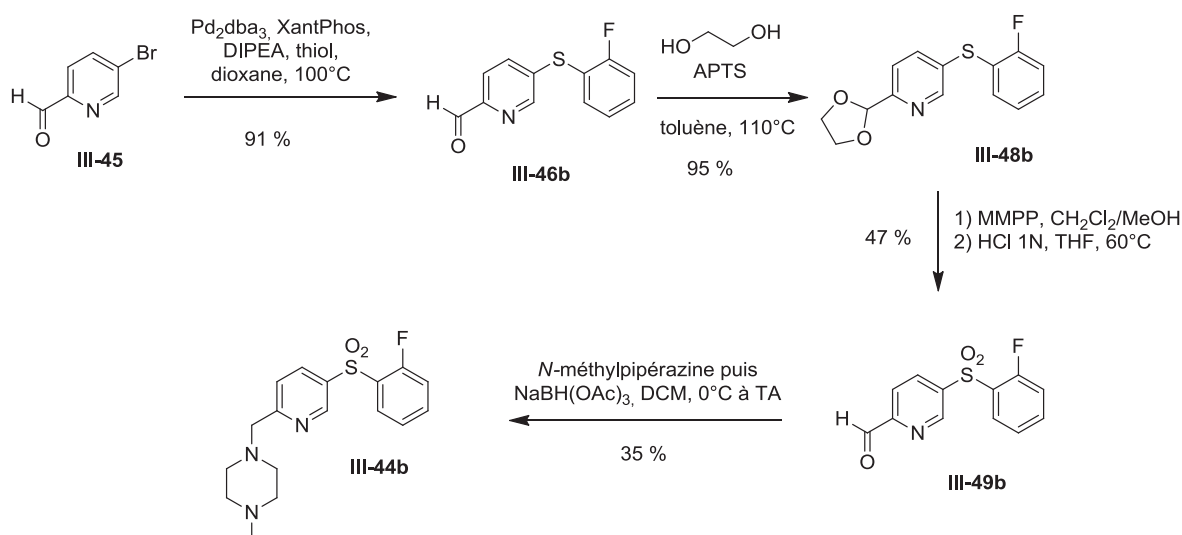


Schéma 41 : Synthèse du composé III-44b

Le couplage du thiol *o*-fluoré **III-4b** dans des conditions de type Buchwald a été réalisé précédemment. Pour éviter une suroxydation de l'aldéhyde, celui-ci a été protégé sous forme d'acétal (**III-48b**) avant d'oxyder le soufre en sulfone à l'aide de MMPP. Après déprotection de l'aldéhyde, l'introduction de la *N*-méthylpipérazine est réalisée par amination réductrice avec un rendement de 35%. Cette nouvelle séquence a ainsi permis d'accéder au produit **III-44b** attendu (Schéma 41).

3.3.3. Conclusion sur les ligands de type pyridine

Les meilleures affinités obtenues avec ces deux nouveaux ligands **4FPB1P** et **2FPB1P** en série pyridine, comparées aux affinités de **4FP1P** et de **2FP1P**, valident l'hypothèse de l'influence de la distance séparant les deux azotes de la pyridine et de la pipérazine (Schéma 42).

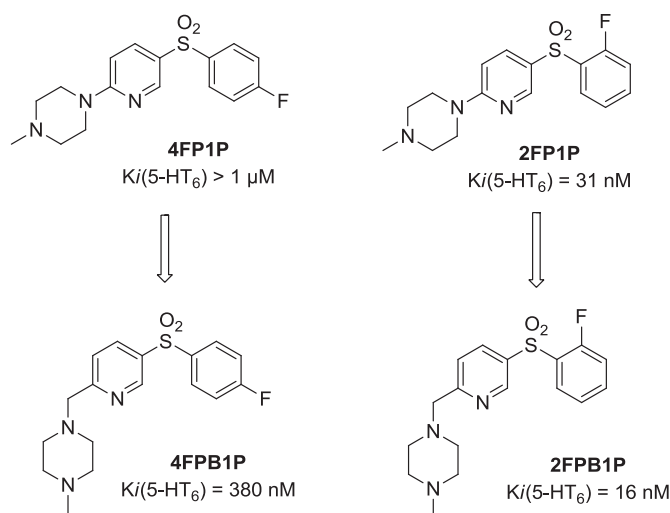


Schéma 42 : Comparaison des affinités

En effet l'affinité du ligand *para* substitué a diminué de manière significative jusqu'à 380 nM et celle du composé *ortho* a diminué d'un facteur deux (16 nM). Cependant cette affinité reste inférieure à celle des ligands en série quinoline. La rigidité du noyau quinoline permet sans doute d'orienter la pipérazine dans une poche du récepteur et lorsque cette rigidité est perdue sur les ligands **FPB1P**, l'affinité est alors diminuée. L'introduction de substituants sur le carbone aliphatique pourrait éventuellement permettre de minimiser cette libre rotation.

3.4. Synthèse de ligands de type benzoxazole

Toujours en se basant sur la structure des ligands de type quinoline, un échange bioisotérique de l'hétérocycle en utilisant un benzoxazole (**III-VII**, Schéma 43) a été effectué.

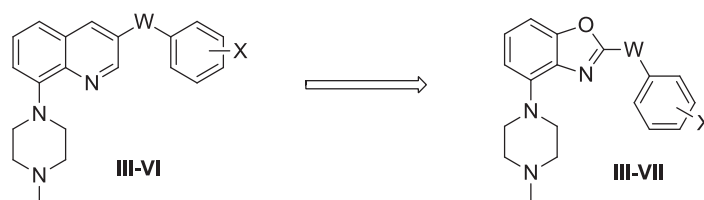


Schéma 43 : Ligands de type benzoxazole envisagés

Comme pour les quinolines, W représente le groupement accepteur de liaison hydrogène et sera ici SO_2 ou NMeSO_2 . La rétrosynthèse envisagée passe par la formation d'un intermédiaire

benzoxazole commun **III-50** à partir d'une 2-hydroxyaniline **III-51** (Schéma 44). Cet intermédiaire triflate **III-50** permettra de réaliser une réaction de Buchwald afin d'introduire la *N*-méthylpipérazine alors que le chlore en position 2 permettra de réaliser l'insertion des motifs NMeSO₂Ar ou SO₂Ar.

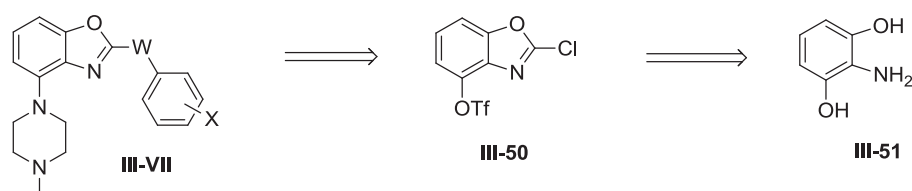
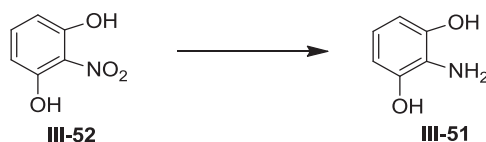


Schéma 44 : Rétrosynthèse des ligands benzoxazoles

3.4.1. Formation du noyau benzoxazole

Le 2-nitrobenzène-1,3-diol **III-52** commercial peut être réduit en 2-aminobenzène-1,3-diol **III-51** pour obtenir le précurseur d'hétérocyclisation (Tableau 20)



Entrée	Conditions	III-52 restant ^a	Rendement III-51 ^b
1	SnCl ₂ , EtOH, 70°C	0 %	58 %
2	Zn, NH ₄ Cl, EtOH, 70°C	0 %	55 %
3	H ₂ , Pd/C, EtOH, 23°C	37 %	59 %

^a isolé après purification

^b rendement isolé

Tableau 20 : Réduction du 2-nitrobenzene-1,3-diol

Différentes conditions de réduction ont été testées : avec du chlorure d'étain¹³⁴, du zinc¹³⁵ ou par hydrogénation catalytique sur Pd/C.¹³⁶ Les rendements obtenus sont similaires mais dans le cas de l'hydrogénation (entrée 3) la conversion n'étant pas totale le réactif peut être recyclé. Cette voie de réduction sera donc privilégiée.

¹³⁴ a) M. von Wantoch Rekowski, A. Pyyriochou, N. Papapetropoulos, A. Stossel, A. Papapetropoulos, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18, 1288 ; b) F.D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 839

¹³⁵ H. Schirock, Y. Li-Sommer, M. Brands, M. Lobell, A. Tersteegen, H. Himmel, K-H. Schlemmer, D. Lang, K. Petersen, M. Renz, D. Mumberg, J. Hoffmann, G. Siemeister, U. Bömer, *WO 2009/033581*, 2009

¹³⁶ C. Sheng, H. Xu, W. Wang, Y. Cao, G. Dong, S. Wang, X. Che, H. Ji, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 3531

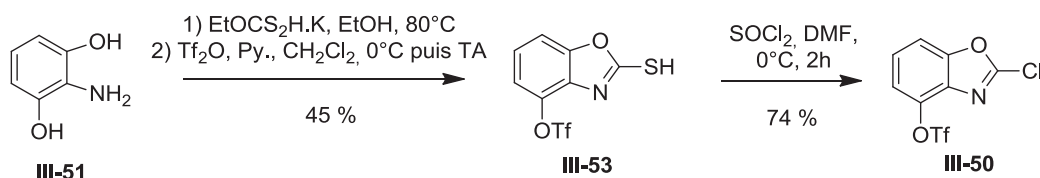


Schéma 45: Synthèse de l'intermédiaire III-50

Comme décrit dans la littérature,^{137 137} la synthèse du 2-mercaptobenzoxazole **III-53** est réalisée à l'aide de xanthogénate de potassium (moins toxique que CS_2 ¹³⁸), suivi directement de la formation du triflate (Schéma 45). L'introduction du chlore en position 2 s'effectue à l'aide SOCl_2 avec un bon rendement de 74 %.

3.4.2. Synthèse des ligands sulfonamides

A partir de l'intermédiaire **III-50** les différents sulfonamides **III-20a-d** nitré et fluoré en *ortho* ou *para* sont introduits en position 2 en milieu basique, via une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, avec des rendements corrects (Schéma 46). Le couplage de la pipérazine dans les conditions de Buchwald a montré une réactivité surprenante suivant les substrats. En effet, si le couplage conduit aux produits fluorés attendus **III-56a** et **III-56b** avec bons rendements, les composés nitrés (**III-54c** et **III-54d**) subissent exclusivement une substitution nucléophile aromatique du groupement *N*-méthylnosylamine par la *N*-méthylpipérazine en position 2 (**III-55**). Ce type de réactivité a déjà été observé par Wilden¹³⁹ dans le cas de sulfonamide se trouvant dans une position activée, comme la position 2 des benzoxazoles **III-54**.

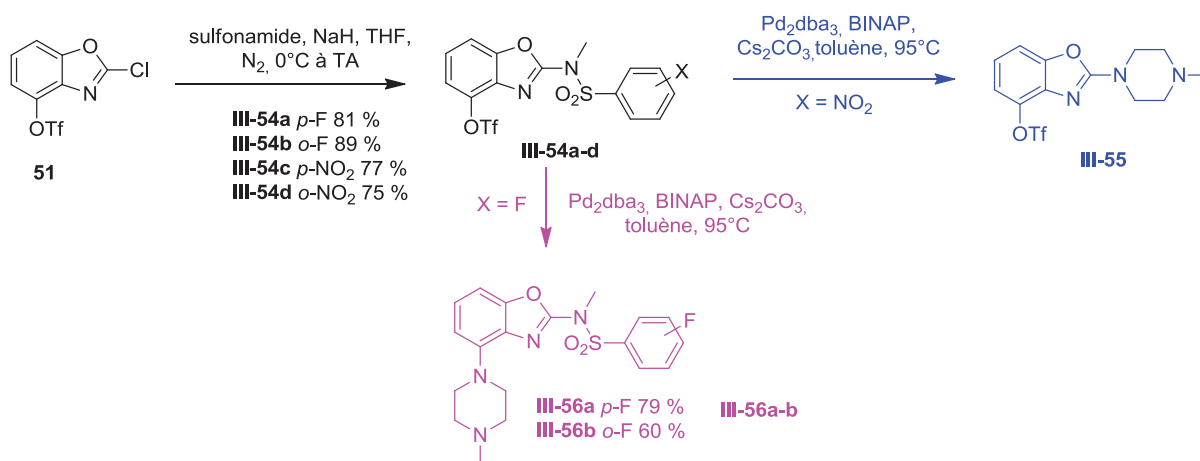


Schéma 46 : Synthèse des benzoxazoles sulfonamide III-56

¹³⁷ a) Y. Yamazaki, S. Ogawa, K. Shibuya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1911 ; b) W. Chen, Y. Huang, S.R. Gundala, H. Yang, M. Li, P.C. Tai, B. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 1617

¹³⁸ W-B. Chen, G-Y. jin, *Heteroatom Chemistry*, **2001**, 12, 151

¹³⁹ J.D. Wilden, *J. of Chem. Res.*, **2010**, 541

Pour vérifier que **III-55** provient bien de cette réaction de substitution, l'intermédiaire **III-54c** a été chauffé en présence uniquement d'une base et de *N*-méthylpipérazine. La formation unique de **III-55** avec un rendement de 52 % a été observée validant la réaction de substitution (Schéma 47).

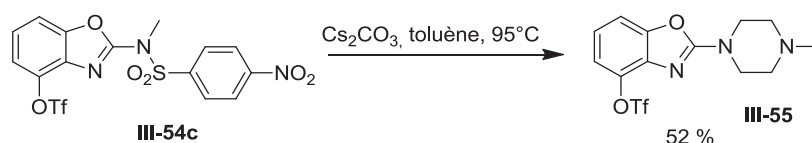


Schéma 47 : NMeNs comme groupe partant

Les affinités des ligands fluorés **III-56a** et **III-56b** ont été mesurées pour le récepteur 5-HT₆. Respectivement le **III-56a** et **III-56b** présentent des affinités telles que : K_i (5-HT₆) = 31 nM et 1.9 nM. La synthèse des précurseurs de radiomarquage n'étant pas viable pour l'instant, la radiochimie n'a pas été poursuivie sur le **III-56b** malgré sa bonne affinité pour le récepteur.

3.4.3. Synthèse de ligands de type sulfone

Le motif sulfone peut être introduit sur le benzoxazole en position 2 en deux étapes par insertion des thiols puis oxydation en sulfone comme montré au paragraphe 3.2.1.2.3. L'intermédiaire **III-50** peut réagir avec les thiols **III-4a-d** dans des conditions de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ pour donner les différents thioéthers **III-57** excepté dans le cas du composé *o*-NO₂ **III-57d** (Schéma 48). Ce manque de réactivité pourrait provenir d'un problème d'encombrement stérique.

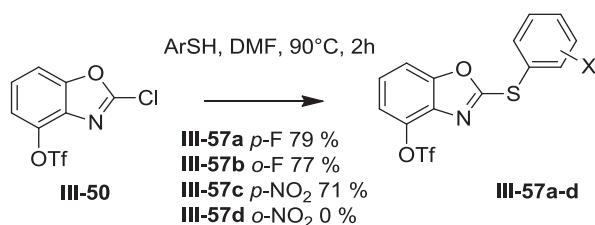
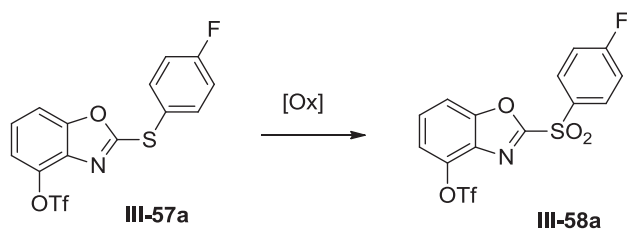


Schéma 48 : Couplage de thiols

De nombreuses conditions d'oxydation en sulfone ont été testées sur le composé **III-57a** (Tableau 21).



Entrée	Conditions	Produit	Rendement ^a
1	<i>m</i> CPBA (2.25 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 23°C, 15h	 III-59a	64
2	MMPP (2.25 eq.), CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 23°C, 3 j.	 III-58a	16
3	1) <i>m</i> CPBA (2.25 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 23°C, 1 j. 2) MMPP (2.25 eq.), CH ₂ Cl ₂ /MeOH, 23°C, 3 j.	 III-58a	68
4	Oxone®, H ₂ O/MeOH	/	/
5	H ₂ O ₂ 30 %, AcOH, 100°C	 III-60	60

^a rendement isolé

Tableau 21 : Oxydation en sulfone

Les conditions utilisant les réactifs classiques *m*CPBA et MMPP ont montré l'apparition dès le début de la réaction d'un sous-produit **III-61** (Figure 38) résultant de l'hydrolyse de la liaison C-S (entrée 1-3). Cette hydrolyse de sulfoxyde a été récemment décrite par Li¹⁴⁰.

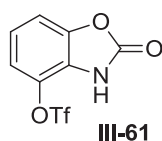


Figure 38 : Produit d'hydrolyse

De plus le *m*CPBA permet d'obtenir uniquement le sulfoxyde **III-59a** avec un rendement de 64 % (entrée 1) malgré l'utilisation de 2.25 équivalents. Le MMPP permet quant à lui d'obtenir la sulfone **III-58a** mais avec un très faible rendement après 3 jours de réaction (entrée 2). Une réaction combinant les deux types d'oxydant avec le *m*CPBA suivi de l'ajout de MMPP permet d'obtenir dans un premier temps le sulfoxyde **III-59a** et enfin la sulfone **III-58a** avec 68 % de rendement au maximum en 4 jours. Malheureusement ce rendement n'est pas reproductible (entrée 3).

¹⁴⁰ K.S. Feldman, A.Y. Nuriye, J. Li, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5042

Des conditions plus douces avec l'Oxone® ne permettent pas d'oxyder **III-57a** (entrée 4). Lors de l'utilisation de conditions plus fortes utilisant de l'eau oxygénée dans l'acide acétique, (entrée 5), seule l'hydrolyse de la liaison C-S est observée. Afin d'identifier le mécanisme de ce clivage et ainsi proposer des conditions alternatives, un test a été effectué sans oxydant, en présence d'eau dans l'acide acétique, mais aucune hydrolyse n'a alors été observée. Ceci confirme bien que c'est la liaison C-SO_x qui est hydrolysée au moment du lavage avec une solution de thiosulfate ou de bicarbonate de soude servant à neutraliser tout l'oxydant restant et pourrait expliquer en partie les rendements non reproductibles obtenus dans le cas de l'entrée 3.

Il est intéressant de noter qu'en fonction des conditions de traitement employées, la forme tautomérique obtenue (benzoxazolol **III-60** ou benzoxazolone **III-61**) diffère. Les 2 formes sont stables et facilement identifiables en RMN ¹H via le déplacement du proton hétéroatomique (Schéma 49).

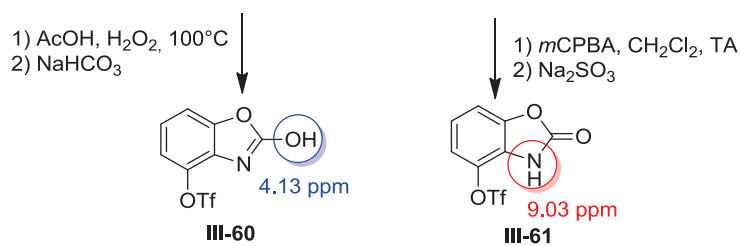
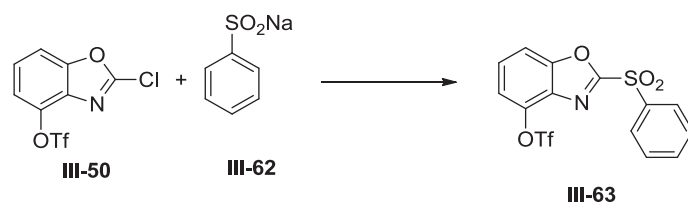
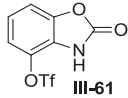
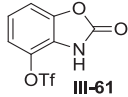
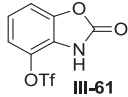


Schéma 49 : Deux produits stables d'hydrolyse observés

3.4.4. Couplage de sulfinates

Pour limiter cette réaction d'hydrolyse qui semble se produire lors du traitement de la réaction, une introduction directe des sulfinates sur le benzoxazole **III-50**, a été envisagée. La non-utilisation d'oxydants permettrait ainsi de réaliser une hydrolyse rapide, dans des conditions plus douces et neutres. Dans un premier temps, une phase d'optimisation a été réalisée avec le phénylsulfinates de sodium **III-62** commercial (Tableau 22).



Entrée	Condition	Produit	Rendement ^a
1	CuI, DMEDA, DMSO, 100°C	/	/
2	DMSO, 23°C	 III-61	70 %
3	DMF, 23°C	 III-61	86 %
4	nBu ₄ NCl, toluène, 23°C	 III-61	64 %

^a rendement isolé

Tableau 22 : Essais de couplage de sulfonates

Des conditions classiques de couplage au cuivre ont été appliquées mais seule la dégradation du réactif a été observée. La structure du 2-chlorobenzoxazole **III-50** permet d'envisager un couplage sans organométallique par substitution nucléophile aromatique directe du chlore avec le sulfinate **III-62**. Cependant, quelque soit le solvant utilisé, polaire ou apolaire, en présence, ou non, d'un catalyseur de transfert de phase, uniquement le produit d'hydrolyse **III-61** a été isolé. Ceci montre que malgré les précautions prises lors du traitement, la liaison C-SO₂ en position 2 du benzoxazole **III-63** est fragile, notamment dû à son activation par la présence de l'oxygène et de l'azote en α.

3.4.5. Conclusion sur les ligands de type benzoxazole

Malgré l'isolement du produit *para*-fluoré de type benzoxazole **III-58a**, les rendements non reproductibles obtenus lors de sa synthèse et la démonstration de l'instabilité de la liaison C-SO₂ en position 2 du benzoxazole rend ce type de ligand instable et donc inutilisable en chimie médicinale et encore moins en imagerie TEP. De plus, **III-58a** a été engagé dans une réaction de couplage avec la *N*-méthylpipérazine et a montré uniquement la formation de **III-55**. En effet, Villalgordo a rapporté la synthèse de 2-sulfonylpyrimidines dont le groupement sulfonyle en position activée sert de groupe partant lors de l'insertion de nucléophiles de natures diverses.¹⁴¹ Le même type de réactivité ayant

¹⁴¹ D. Font, A. Linden, M. Heras, J.M. Villalgordo, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1433

été observé avec les benzoxazoles de type sulfonamide, les ligands du récepteur 5-HT₆ de type benzoxazole ont donc été abandonnés.

3.4.6. Radiomarquage, évaluation biologique et imagerie TEP

3.4.6.1. Radiosynthèse

Comme décrit dans le chapitre 1.4.2, le radiomarquage de **III-IIIc**, **III-IIIId**, **III-28c** et **III-19d** a été réalisé par substitution nucléophile aromatique du groupement nitro dans des conditions classiques à 150°C dans le DMSO en présence de Kryptofix®.

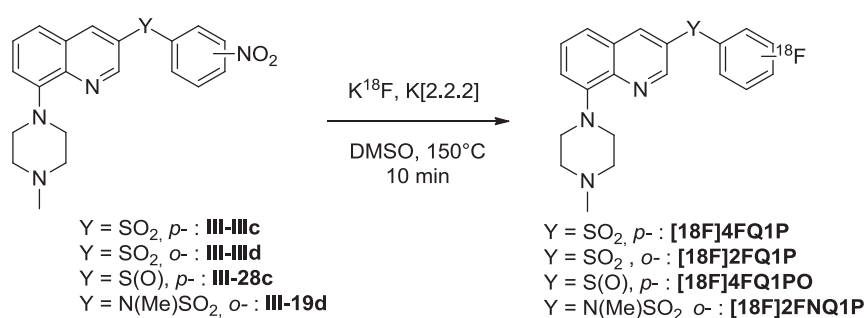


Schéma 50 : Radiomarquage des précurseurs

Les radiomarquages des différents précurseurs nitro ont donné des rendements radiochimiques corrigés de la décroissance (EOB : *End Of Bombardment*, fin de bombardement) corrects pour **[¹⁸F]4FQ1P** et **[¹⁸F]2FNQ1P** de respectivement 38 et 21 %. La séparation difficile en HPLC du **[¹⁸F]2FQ1P** et de son précurseur a donné un faible rendement de 4 %. **[¹⁸F]4FQ1PO** a été synthétisé dans un très faible rendement de 1 %, ce qui montre que le sulfoxyde ne présente pas un caractère suffisamment électroattracteur pour favoriser la réaction de substitution nucléophile aromatique.

Entrée	Composé	RCY (EOB) ^a	Activité spécifique (EOS) ^b
1	[¹⁸F]4FQ1P	38 % (n=4)	51 GBq/μmol
2	[¹⁸F]2FQ1P	4 % (n=2)	53 GBq/μmol
3	[¹⁸F]4FQ1PO	1 % (n=4)	86 GBq/μmol
4	[¹⁸F]2FNQ1P	21 % (n=5)	82 GBq/μmol

^a calculé à partir de l'activité du fluor 18 récupéré sur la résine. Moyenne des rendements radiochimiques (RCY) des différents radiomarquages (entre parenthèse le nombre de radiomarquage effectué)

^b EOS: *End of synthesis*, fin de synthèse.

Tableau 23 : Rendements radiocimiques et activités spécifiques

Toutes les molécules radiomarquées ont été obtenues avec une pureté chimique et radiochimique > 95% et avec des activités spécifiques de 51 à 86 GBq/μmol. Ces différents radioligands ont par la suite été formulés afin d'effectuer les autoradiographies *in vitro*.

3.4.6.2. Autoradiographie *in vitro*

Les récepteurs 5-HT₆ sont actuellement les seuls récepteurs sérotoninergiques décrits comme étant uniquement localisés dans le système nerveux central.¹⁷ Ils présentent une densité importante dans le striatum et le noyau accumbens, le tubercule olfactif et au niveau cortical.¹⁸ Les autoradiographies *in vitro* ont été réalisées sur des coupes de cerveau de rat permettant de visualiser ces différentes régions. Plusieurs expériences autoradiographiques ont été réalisées afin de déterminer si un marquage spécifique se produit au niveau cérébral par ajout d'un ligand antagoniste des récepteurs 5-HT₆ déjà connu : le **SB258585**.

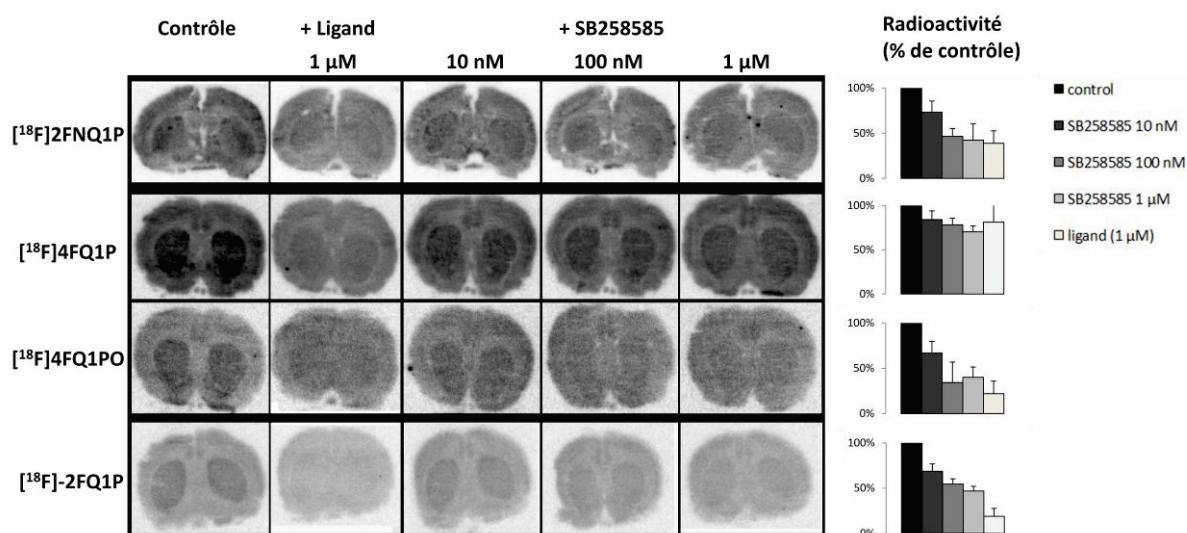


Figure 39 : Autoradiographies *in vitro* de contrôle et déplacement par le ligand non-radioactif et le SB258585, antagoniste des 5-HT₆

La mise en présence des coupes de cerveau avec les 4 différents radioligands pendant 20 min puis la révélation sur film radiosensible a permis d'obtenir les autoradiographies de contrôle. Pour les 4 radioligands [¹⁸F]4FQ1P, [¹⁸F]2FNQ1P, [¹⁸F]4FQ1PO et [¹⁸F]2FQ1P une certaine sélectivité de la fixation est observée. En effet, le striatum est fortement marqué, ainsi que le cortex et le tubercule olfactif, lorsque celui-ci est présent sur les coupes cérébrales.

A partir de ces autoradiographies de contrôle (Figure 25), une étude de compétition avec les mêmes ligands froids (1 μM) a été réalisée pour déterminer la sélectivité de la fixation. De même que pour les récepteurs 5-HT₇, une fixation spécifique montrera un déplacement total du radioligand

alors qu'une fixation non spécifique montrera un marquage dans d'autres zones du cerveau. Un faible déplacement est observé pour le [^{18}F]4FQ1P, alors que pour les autres radioligands plus de 50 % de radioligands est déplacé, démontrant un marquage spécifique.

Afin de s'assurer d'un marquage sélectif des radioligands, ces derniers ont été placés en compétition avec un ligand connu des récepteurs 5-HT₆, le **SB258585**, à différentes concentrations (10 nM, 100 nM, 1 μM).

Le [^{18}F]4FQ1P présente un faible déplacement par le **SB258585**. Ceci peut s'expliquer par une composante 5-HT_{2A} non négligeable (K_i (5-HT₆) = 0.21 nM et K_i (5-HT_{2A}) = 1.7 nM). Le [^{18}F]2FNQ1P, le [^{18}F]4FQ1PO et le [^{18}F]2FQ1P montrent un déplacement par le **SB258585** en fonction de la concentration.

3.4.6.3. Imagerie TEP

Le [^{18}F]4FQ1P et le [^{18}F]2FNQ1P ont été sélectionnés pour être radiomarqués, notamment du fait de leurs meilleurs rendements radiochimiques. Le modèle de chat anesthésié a été utilisé comme modèle *in vivo* d'imagerie.

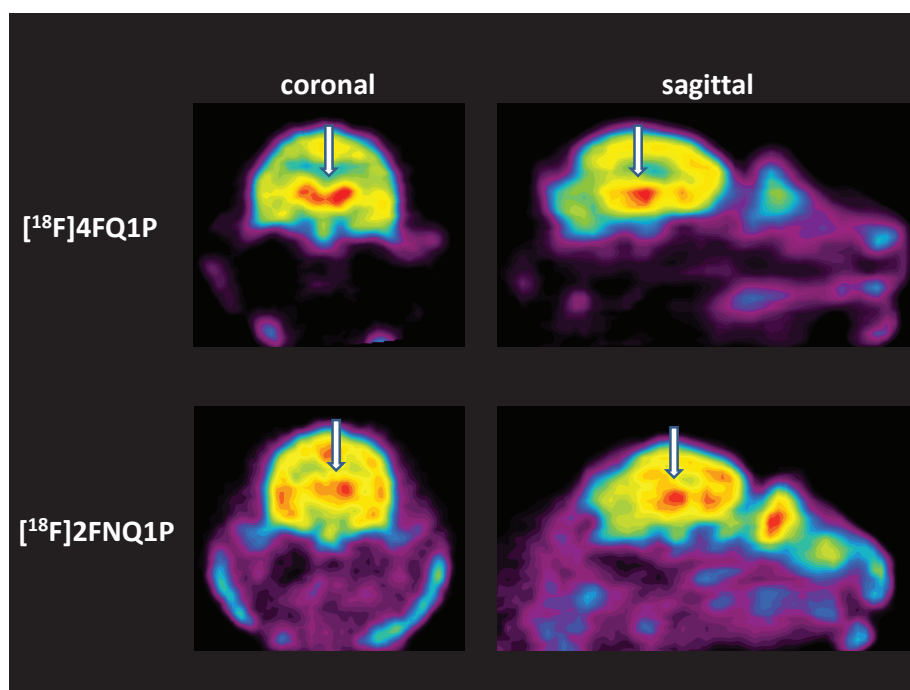


Figure 40 : Imagerie TEP des [^{18}F]4FQ1P et [^{18}F]2FNQ1P, les flèches indiquent la position du striatum chez le chat

Une fixation importante au niveau du striatum est observée pour les deux radioligands, ainsi qu'un marquage cortical plus faible. Ces zones de fixations correspondent aux parties cérébrales denses en récepteurs 5-HT₆. D'après ces premiers résultats encourageant, et au vu

de ses propriétés *in vitro* favorables (une faible affinité pour le récepteur 5-HT_{2A}), le [¹⁸F]2FNQ1P a été sélectionné pour subir des expériences de blocage par le **SB258585** en imagerie TEP.

3.5. Conclusion sur les radioligands du récepteur 5-HT₆

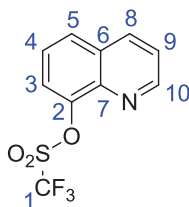
Inspirés par le [¹¹C]GSK215083, une première série de 10 ligands de type quinoline a pu être développée et 2 d'entre eux, [¹⁸F]4FQ1P et [¹⁸F]2FNQ1P, ont été utilisés en imagerie TEP. Le marquage spécifique et sélectif observé pour le [¹⁸F]2FNQ1P en fait un radioligand de choix pour le récepteur 5-HT₆. Sa structure de type quinoline et la modification du groupement accepteur de liaison hydrogène indispensable au pharmacophore en sulfonamide a permis d'augmenter l'affinité et la sélectivité, comparé aux radioligands existants, pour le récepteur. Ces premiers résultats encourageants ont conduit à la modification de l'hétérocycle en pyridine et benzoxazole. Cependant les affinités inférieures pour les ligands de type pyridine et benzoxazole, et le manque de stabilité des composés benzoxazoles ont permis de conclure que la série quinoline restait la plus intéressante.

La poursuite des études biologiques en imageries TEP sur le composé [¹⁸F]2FNQ1P donneront des informations supplémentaires sur ce radioligand et sur son possible développement comme radiotraceur des récepteurs 5-HT₆.

3.6. Partie expérimentale

3.6.1. Ligands de type quinoline

Quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate



A une solution de quinolin-8-ol (2 g, 13.83 mmol, 1 eq.) dans le dichlorométhane est ajouté la pyridine (2.2 mL, 27.62 mmol, 2 eq.) puis, à 0°C, goutte à goutte, une solution d'anhydride trifluorométhanesulfonique (2.8 mL, 16.54 mmol, 1.2 eq.) dans le dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau puis la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 7/3) pour donner un solide jaune pale (97 %).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.06 (dd, $^3J_{9-10} = 4.1$ Hz, $^4J_{8-10} = 1.7$ Hz, 1H, H_{10}), 8.24 (dd, $^3J_{8-9} = 8.5$ Hz, $^4J_{8-10} = 1.7$ Hz, 1H, H_8), 7.87 (dd, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, $^4J_{3-5} = 1.7$ Hz, 1H, H_5), 7.64-7.52 (massif, 3H, H_3 , H_4 , H_9)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.22 (s)

Pf = 70°C

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: C (43.33), H (2.18), N (5.05), trouvée : C (43.16), H (2.43), N (5.28)

Protocole général pour la iodation au NIS :

A une solution de la quinoline d'intérêt (1 eq.) dans l'acide acétique glacial est ajouté du N-iodosuccinimide (1.5 eq.). Le mélange est chauffé à 80°C pendant la nuit. Du sulfite de sodium (2 eq.) est ajouté à température ambiante puis le mélange est à nouveau chauffé à 80°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé à l'eau puis la phase organique est basifiée jusqu'à pH 10 avec une solution de soude 6N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

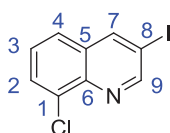
8-chloro-3-iodoquinoline (III-2)

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5

Rendement : 87 %

Solide blanc crème

Pf = 106°C

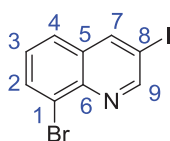


RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.16 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_9), 8.58 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.86 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.65 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 7.49 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3)

Conforme à la littérature : C. N. Johnson, S.F. Moss, D.R. Witty, *WO 2005/021530 A1*, **2005**

8-bromo-3-iodoquinoline

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5



Rendement : 62 %

Solide blanc crème

Pf = 110°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.09 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.48 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.0 Hz, 1H, H_7), 8.01 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 7.62 (d, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, 1H, H_4), 7.37 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.8 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.8 Hz, 1H, H_3)

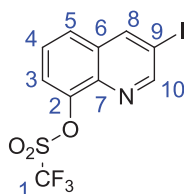
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.8 (C_9), 144.5 (C_7), 144.0 (C_6), 134.1 (C_2), 131.3 (C_5), 128.3 (C_3), 127.1 (C_4), 125.3 (C_1), 91.5 (C_8)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrIN}$: C (32.37), H (1.51), N (4.19), trouvée : C (32.49), H (1.60), N (4.06)

3-iodoquinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (III-22)

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5



Rendement : 55 %

Solide blanc crème

Pf = 83°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.13 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 8.54 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.0 Hz, 1H, H_8), 7.69 (dd, $^3J_{4-5}$ = 8.1 Hz, $^4J_{3-5}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 7.61 (d, $^3J_{3-4}$ = 6.7 Hz, 1H, H_3), 7.54 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.0 Hz, $^3J_{4-5}$ = 8.0 Hz, 1H, H_4)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 157.3 (C_{10}), 146.4 (C_2), 143.8 (C_8), 139.5 (C_7), 131.5 (C_6), 127.6 (C_5), 127.5 (C_4), 121.97 (C_3), 119.3 (q, $^1J_{1-F}$ = 320.43 Hz, C_1)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.06 (s)

Analyse élémentaire :

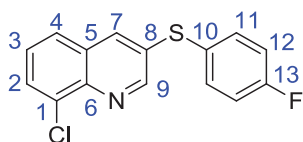
Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{INO}_3\text{S}$: C (29.79), H (1.25), N (3.47), trouvée C (29.57), H (1.02), N (3.40)

Protocole général du couplage au Cul de thiols fluorés :

A une solution de Cs_2CO_3 (1.1 eq.) dans le DMF sont ajoutés la quinoline iodée (1 eq.), le 4-fluorobenzenethiol (1.3 eq.) et le Cul (0.2 eq.). Le mélange est chauffé à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante puis les sels de cuivre sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de chlorure de lithium. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

8-chloro-3-((4-fluorophenyl)thio)quinoline (III-5a)

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5



Rendement : 94 %

Solide blanc crème

Pf = 111°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.85 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 7.92 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 7.78 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.4 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.61 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.50-7.44 (massif, 3H, H_3 , H_{11}), 7.10 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.6 Hz, $^3J_{11-F}$ = 8.6 Hz, 2H, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 163.1 ($^1J_{13-F}$ = 246,3 Hz, C_{13}), 151.1 (C_9), 142.3 (C_6), 135.4 ($^3J_{11-F}$ = 8.4), 135.2 (C_7), 133.4 (C_1), 133.0 (C_8), 129.6 (C_2), 129.5 (C_{10}), 127.49 (C_3), 127.47 (C_5), 126.22 (C_4), 117.1 ($^2J_{12-F}$ = 22.1 Hz, C_{12})

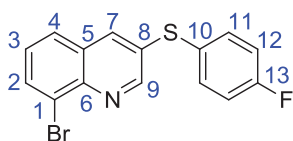
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -112.23 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNS}$: C (62.18), H (3.13), N (4.83), trouvée C (62.28), H (2.78), N (4.77)

8-bromo-3-((4-fluorophenyl)thio)quinoline

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5



Rendement : 78 %

Solide blanc crème

Pf = 134 – 135°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.80 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 7.96 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.4 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.87 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 7.61 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.47 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.8 Hz, $^4J_{11-F}$ = 5.1 Hz, 2H, H_{11}), 7.35 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.2 Hz, $^3J_{2-3}$ = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.08 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.6 Hz, $^3J_{12-F}$ = 8.6 Hz, 2H, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 163.1 (d, $^1J_{13-F}$ = 249.8 Hz, C_{13}), 151.4 (C_9), 143.4 (C_6), 135.4 (d, $^3J_{11-F}$ = 8.3 Hz, C_{11}), 135.0 (C_7), 133.0 (C_2), 132.8 (C_1), 129.4 (C_8), 127.8 (C_3), 127.6 (d, $^4J_{10-F}$ = 3.5 Hz, C_{10}), 127.0 (C_4), 124.7 (C_5), 117.0 (d, $^2J_{12-F}$ = 22.1 Hz, C_{12})

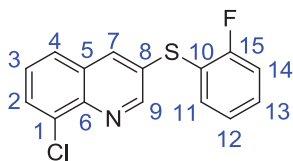
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -112.17 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrFNS}$: C (53.91), H (2.71), N (4.19), trouvée C (54.22), H (2.97), N (4.55)

8-chloro-3-((2-fluorophenyl)thio)quinoline (III-5b)

Colonne : Pentane/AcOEt 95/5



Rendement : 73 %

Solide blanc crème

Pf = 108°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.84 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 7.98 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 7.74 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.57 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_4), 7.40-7.35 (massif, 3H, H_3 , H_{11} , H_{12}), 7.14-7.10 (massif, 2H, H_{13} , H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 162.2 (d, $^1J_{15-\text{F}}$ = 248.6 Hz, C_{15}), 151.9 (C_9), 143.1 (C_6), 136.4 (C_7), 135.2 (C_{12}), 133.9 (C_1), 131.4 (d, $^3J_{11-\text{F}}$ = 7.9 Hz, C_{11}), 131.1 (d, $^4J_{8-\text{F}}$ = 1.4 Hz, C_8), 130.0 (C_2), 129.8 (C_5), 127.8 (C_3), 126.8 (C_4), 125.6 (d, $^3J_{13-\text{F}}$ = 3.8 Hz, C_{13}), 120.2 (d, $^2J_{10-\text{F}}$ = 17.8 Hz, C_{10}), 116.9 (d, $^2J_{14-\text{F}}$ = 22.2 Hz, C_{14})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -107.62 (m)

Analyse élémentaire :

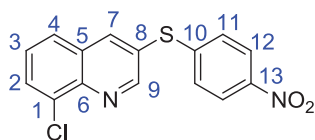
Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNS}$ C (62.18), H (3.13), N (4.83), trouvée C (62.08), H (3.04), N (4.59)

Protocole général du couplage au Cul de thiols nitrés :

A une solution de Cs_2CO_3 (1.1 eq.) dans le DMF sont ajoutés la quinoline iodée (1 eq.), le 4-nitrobenzenethiol (1.3 eq.), le CuI (0.2 eq.) et le DMEDA (0.2 eq.). Le mélange est chauffé à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante puis les sels de cuivres sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de LiCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

8-chloro-3-((4-nitrophenyl)thio)quinoline ((III-5c))

Colonne : Pentane/AcOEt 9/1



Rendement : 65 %

Solide jaune

Pf = 212 – 216°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.00 (se, 1H, H_9), 8.38 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_7), 8.11 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.8 Hz, 2H, H_{12}), 7.92 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.4 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.75 (d, $^3J_{2-3}$ = 7.4 Hz, 1H, H_2), 7.56 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3), 7.29 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.7 Hz, 2H, H_{11})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 153.1 (C_9), 145.2 (C_{13}), 144.5 (C_{10}), 142.8 (C_6), 140.6 (C_7), 132.9 (C_1), 130.0 (C_4), 128.5 (C_5), 127.0 (C_{11}), 126.9 (C_3), 125.8 (C_2), 123.4 (C_{12})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C (56.88), H (2.86), N (8.84), trouvée C (57.01), H (3.00), N (9.14)

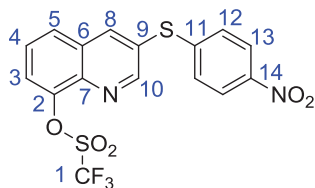
3-((4-nitrophenyl)thio)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (III-26c)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 41 %

Solide beige

Pf = 123°C



RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.99 (d, $4J_{8-10} = 2.0$ Hz, 1H, H_{10}), 8.38 (d, $4J_{8-10} = 2.0$ Hz, 1H, H_8), 8.14 (d, $3J_{12-13} = 8.8$ Hz, 2H, H_{13}), 7.85 (dd, $3J_{4-5} = 7.6$ Hz, $4J_{3-5} = 1.8$ Hz, 1H, H_5), 7.73-7.62 (massif, 2H, H_3 , H_4), 7.35 (d, $3J_{12-13} = 8.8$ Hz, 2H, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 154.7 (C_{10}), 146.9 (C_{11}), 146.4 (C_2), 145.0 (C_{14}), 140.6 (C_7), 140.3 (C_8), 130.0 (C_6), 129.2 (C_{12}), 128.8 (C_9), 128.3 (C_5), 127.9 (C_4), 124.9 (C_{13}), 122.6 (C_3), 119.3 (q, $^1J_{1-F} = 320,47$ Hz, C_1)

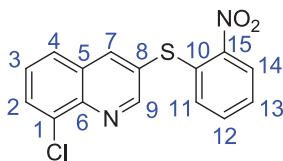
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.07 (s)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C (44.65), H (2.11), N (6.51), trouvée C (44.55), H (2.21), N (6.84)

8-chloro-3-((2-nitrophenyl)thio)quinoline (III-5d)

Colonne : Pentane/AcOEt 9/1



Rendement : 72 %

Solide jaune

Pf = 205°C

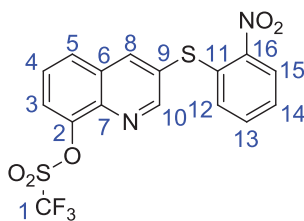
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.01 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_9), 8.49 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 8.27 (dd, $^3J_{13-14}$ = 8.1 Hz, $^4J_{12-14}$ = 1.6 Hz, 1H, H_{14}), 7.94 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.6 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.80 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.58 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3), 7.35-7.30 (massif, 2H, H_{12} , H_{13}), 6.84 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.1 Hz, $^4J_{11-13}$ = 1.4 Hz, 1H, H_{11})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 155.8 (C_9), 145.9 (C_{15}), 144.5 (C_6), 143.9 (C_7), 137.5 (C_{10}), 134.3 (C_1), 134.3 (C_{12}), 131.6 (C_4), 130.0 (C_8), 128.9 (C_{11}), 128.3 (C_3), 127.4 (C_2), 127.1 (C_5), 126.5 (C_{14}), 126.4 (C_{13})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C (56.88), H (2.86), N (8.84), trouvée C (57.13), H (3.12), N (9.18)

3-((2-nitrophenyl)thio)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate ((III-26d)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 64 %

Solide jaune

Pf = 140°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.01 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 8.52 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.1 Hz, 1H, H_8), 8.27 (dd, $^3J_{14-15}$ = 8.2 Hz, $^4J_{13-15}$ = 1.5 Hz, 1H, H_{15}), 7.91 (dd, $^3J_{4-5}$ = 7.8 Hz, $^4J_{3-5}$ = 1.7 Hz, 1H, H_5), 7.73-7.66 (massif, 2H, H_3 , H_4), 7.39 (m, 1H, H_{13}), 7.33 (m, 1H, H_{14}), 6.89 (dd, $^3J_{12-13}$ = 8.0 Hz, $^4J_{12-14}$ = 1.3 Hz, 1H, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.2 (C_{10}), 146.4 (C_2), 146.2 (C_{16}), 142.8 (C_8), 140.9 (C_7), 136.8 (C_{11}), 134.3 (C_{13}), 130.1 (C_9), 129.2 (C_{12}), 128.6 (C_5), 128.4 (C_6), 127.8 (C_4), 126.7 (C_{14}), 126.5 (C_{15}), 122.9 (C_3), 119.3 (q, $^1J_{1-\text{F}}$ = 320.39 Hz, C_1)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.07 (s)

Analyse élémentaire :

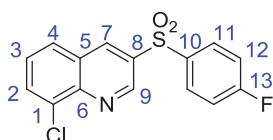
Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C (44.65), H (2.11), N (6.51), trouvée C (44.53), H (2.18), N (6.33)

Protocole général d'oxydation en sulfone par le MMPP :

A une solution de magnésium monoperoxyphthalate (2.25 eq.) dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1 à 0°C est ajouté goutte à goutte une solution de thioéther (1 eq.) dans le dichlorométhane. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant sept heures. Une solution à 10 % de sulfite de sodium est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant trente minutes. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

8-chloro-3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)quinoline (III-1a)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2



Rendement : 95 %

Solide blanc

Pf = 191°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.35 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.83 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 8.06 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.9 Hz, $^4J_{11-F}$ = 5.0 Hz, 2H, H_{11}), 8.00 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.6 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_4), 7.90 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.62 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.22 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.5 Hz, $^3J_{11-F}$ = 8.5 Hz, 3H, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 166.3 (d, $^1J_{13-F}$ = 257.7 Hz, C_{13}), 148.0 (C_9), 145.9 (C_6), 137.6 (C_7), 137.1 (d, $^4J_{10-F}$ = 3.2 Hz, C_{10}), 136.1 (C_1), 134.6 (C_8), 133.3 (C_4), 131.2 (d, $^3J_{11-F}$ = 9.8 Hz, C_{11}), 128.9 (C_3), 128.6 (C_2), 128.2 (C_5), 117.5 (d, $^2J_{12}$ = 22.8 Hz, C_{12}).

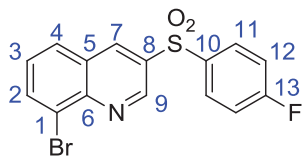
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -102.88 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNO}_2\text{S}$: C (55.99), H (2.82), N (4.35), trouvée C (55.69), H (2.95), N (4.72)

8-bromo-3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)quinoline (III-10a)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2



Rendement : 48 %

Solide blanc

Pf = 211°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.35 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.82 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_7), 8.22 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 8.05 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.9 Hz, $^4J_{11-F}$ = 4.9 Hz, 1H, H_{11}), 7.95 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.56 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.8 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.8 Hz, 1H, H_3), 7.22 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.6 Hz, $^3J_{12-F}$ = 8.6 Hz, 1H, H_{12})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 166.3 (d, $^1J_{13-F}$ = 257.73 Hz, C_{13}), 148.2 (C_9), 146.8 (C_6), 137.7 (C_7), 137.1 (C_{10}), 136.8 (C_2), 136.0 (C_1), 131.2 (d, $^3J_{11-F}$ = 9.6 Hz, C_{11}), 129.4 (C_3), 129.4 (C_4), 128.2 (C_8), 125.6 (C_5), 117.5 (d, $^2J_{12-F}$ = 22.8 Hz, C_{12})

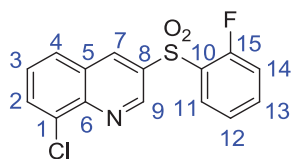
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -102.90 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrFNO}_2\text{S}$: C (49.20), H (2.48), N (3.82), trouvée C (49.26), H (2.20), N (3.95)

8-chloro-3-((2-fluorophenyl)sulfonyl)quinoline (III-1b)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2



Rendement : 78 %

Solide blanc crème

Pf = 171 - 173°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.39 (s, 1H, H_9), 8.93 (s, 1H, H_7), 8.18 (m, 1H, H_{11}), 8.00 (dd, $^3J_{3-4} = 7.5$ Hz, $^4J_{2-4} = 2.1$ Hz, 1H, H_4), 7.93 (dd, $^3J_{2-4} = 8.2$ Hz, $^4J_{2-3} = 1.5$ Hz, 1H, H_2), 7.66-7.60 (massif, 2H, H_3 , H_{13}), 7.37 (dd, $^3J_{11-12} = 7.7$ Hz, $^3J_{12-13} = 7.7$ Hz, 1H, H_{12}), 7.11 (dd, $^3J_{13-14} = 9.9$ Hz, $^3J_{14-F} = 8.4$ Hz, 1H, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 159.6 (d, $^1J_{15-F} = 257.5$ Hz, C_{15}), 148.3 (C_9), 146.2 (C_6), 138.9 (d, $^4J_{7-F} = 2.4$ Hz, C_7), 137.2 (d, $^3J_{13-F} = 8.6$ Hz, C_{13}), 135.3 (C_1), 134.5 (C_5), 133.4 (C_4), 130.2 (C_{11}), 129.0 (d, $^2J_{10-F} = 13.7$ Hz, C_{10}), 128.8 (C_3), 128.8 (C_2), 128.1 (C_8), 125.4 (d, $^4J_{12-F} = 3.8$ Hz, C_{12}), 117.9 (d, $^2J_{14-F} = 20.9$ Hz, C_{14}).

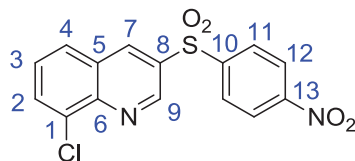
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -108.01 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNO}_2\text{S}$: C (55.99), H (2.82), N (4.35), trouvée C (55.78), H (2.88), N (4.11)

8-chloro-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)quinoline (III-1c)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2



Rendement : 90 %

Solide blanc crème

Pf = 238°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.39 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_9), 8.88 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 8.38 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{12}), 8.23 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{11}), 8.04 (d, $^3J_{3-4}$ = 7.4 Hz, 1H, H_4), 7.94 (d, $^3J_{2-3}$ = 8.1 Hz, 1H, H_2), 7.66 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3)

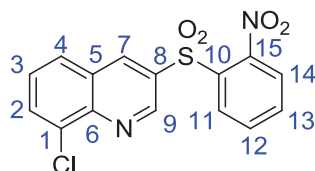
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.8 (C_{13}), 147.4 (C_9), 146.3 (C_6), 145.9 (C_{10}), 138.1 (C_7), 134.3 (C_1), 134.3 (C_5), 133.4 (C_4), 129.3 (C_{11}), 128.8 (C_3), 128.3 (C_2), 127.7 (C_8), 124.9 (C_{12})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C (51.66), H (2.60), N (8.03), trouvée C (51.74), H (2.95), N (8.36)

8-chloro-3-((2-nitrophenyl)sulfonyl)quinoline (III-1d)

Colonne : Pentane/AcOEt 8/2



Rendement : 82 %

Solide jaune

Pf = 182°C

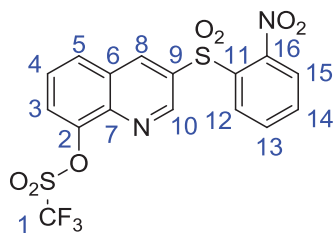
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.15 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.69 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_7), 8.67 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.0 Hz, $^4J_{11-13}$ = 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 8.30 (dd, $^3J_{13-14}$ = 8.1 Hz, $^4J_{12-14}$ = 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 8.07 (m, 1H, H_{12}), 7.91 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.6 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.84 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.75 (m, 1H, H_{13}), 7.55 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 147.7 (C_9), 145.3 (C_6), 144.9 (C_{15}), 143.5 (C_{10}), 139.7 (C_8), 136.5 (C_7), 136.3 (C_{12}), 134.2 (C_1), 132.5 (C_{13}), 132.2 (C_4), 128.8 (C_5), 128.4 (C_3), 128.2 (C_2), 126.7 (C_{11}), 126.0 (C_{14})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C (51.66), H (2.60), N (8.03), trouvée C (51.82), H (2.49), N (7.96)

3-((2-nitrophenyl)sulfonyl)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 75 %

Solide crème

Pf = 78°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.16 (d, ⁴J₈₋₁₀ = 2.1 Hz, 1H, H₁₀), 8.77 (d, ⁴J₈₋₁₀ = 2.2 Hz, 1H, H₈), 8.67 (dd, ³J₁₂₋₁₃ = 7.9 Hz, ⁴J₁₂₋₁₄ = 1.4 Hz, 1H, H₁₂), 8.32 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.1 Hz, ⁴J₁₃₋₁₅ = 1.2 Hz, 1H, H₁₅), 8.09 (ddd, ³J₁₂₋₁₃ = 7.9 Hz, ³J₁₃₋₁₄ = 7.5 Hz, ⁴J₁₃₋₁₅ = 1.3 Hz, 1H, H₁₃), 7.96 (dd, ³J₄₋₅ = 7.6 Hz, ⁴J₃₋₅ = 1.9 Hz, 1H, H₅), 7.78 (ddd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.5 Hz, ³J₁₃₋₁₄ = 7.5 Hz, ⁴J₁₂₋₁₄ = 1.3 Hz, 1H, H₁₄), 7.80-7.65 (massif, 2H, H₃, H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 148.4 (C₁₀), 146.2 (C₂), 145.0 (C₁₆), 143.1 (C₁₀), 141.8 (C₇), 140.6 (C₉), 136.4 (C₁₃), 135.9 (C₈), 132.7 (C₁₄), 129.5 (C₅), 128.9 (C₆), 128.0 (C₄), 126.8 (C₁₂), 126.1 (C₁₅), 123.6 (C₃), 119.2 (q, ¹J_{1-F} = 320.4 Hz, C₁)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -74.10 (s)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₉F₃N₂O₇S₂ : C (41.56), H (1.96), N (6.06), trouvée C (41.43), H (1.65), N (5.70)

Protocole général d'oxydation en sulfoxyde par mCPBA :

A une solution de thioéther (1 eq.) dans le dichloromethane est ajouté l'acide méta-chloroperbenzoïque (1.1 eq.) et le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution à 10 % de thiosulfate de sodium puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

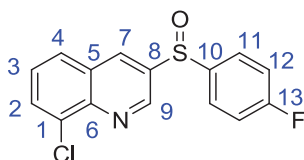
8-chloro-3-((4-fluorophenyl)sulfinyl)quinoline (III-27a)

Colonne : Pentane/AcOEt 7/3

Rendement : 87 %

Solide blanc

Pf = 126-128°C



RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.83 (m, 1H, H_9), 8.55 (d, $^4J_{7-9} = 2.1$ Hz, 1H, H_7), 7.81-7.75 (massif, 2H, H_2 , H_4), 7.65 (m, 2H, H_{11}), 7.45 (dd, $^3J_{2-3} = 7.8$ Hz, $^3J_{3-4} = 7.8$ Hz, 1H, H_3), 7.09 (dd, $^3J_{11-12} = 8.5$ Hz, $^3J_{12-F} = 8.5$ Hz, 2H, H_{12}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 165.0 (d, $^1J_{13-F} = 253.5$ Hz, C_{13}), 146.5 (C_9), 145.2 (C_6), 140.5 (C_1), 140.2 (d, $^4J_{10-F} = 3.3$ Hz, C_{10}), 134.2 (C_8), 133.6 (C_7), 131.8 ($\text{C}_{2/4}$), 129.1 (C_5), 128.4 (C_3), 127.9 ($\text{C}_{2/4}$), 127.8 (d, $^3J_{11-F} = 9.1$ Hz, C_{11}), 117.5 (d, $^2J_{12-F} = 22.7$ Hz, C_{12}).

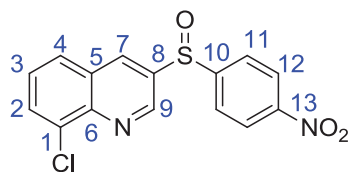
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -106.86 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNOS}$: C (58.92), H (2.97), N (4.58), trouvée C (58.83), H (3.03), N (4.25)

8-chloro-3-((4-nitrophenyl)sulfinyl)quinoline

Colonne : Pentane/AcOEt 7/3



Rendement : 61 %

Solide jaune pâle

Pf = 232 – 234°C

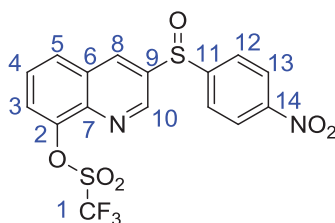
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.06 (se, 1H, H_9), 8.66 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 8.35 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.7 Hz, 2H, H_{12}), 7.96 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.3 Hz, 1H, H_4), 7.93 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{11}), 7.89 (d, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, 1H, H_2), 7.61 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 151.9 (C_{10}), 150.1 (C_{13}), 146.1 (C_9), 145.8 (C_6), 139.4 (C_1), 134.5 (C_8), 134.2 (C_7), 132.4 (C_4), 129.7 (C_5), 128.9 (C_3), 128.0 (C_2), 125.8 (C_{11}), 125.3 (C_{12})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C (54.14), H (2.73), N (8.42), trouvée C (53.82), H (3.00), N (8.64)

3-((4-nitrophenyl)sulfinyl)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (III-27c)



Colonne : Pentane/AcOEt 7/3

Rendement : 50 %

Solide blanc

Pf =194°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.05 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.1 Hz, 1H, H_{10}), 8.72 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.1 Hz, 1H, H_8), 8.37 (d, $^3J_{12-13}$ = 8.8 Hz, 2H, H_{13}), 8.00 (dd, $^3J_{4-5}$ = 7.1 Hz, $^4J_{3-5}$ = 2.4 Hz, 1H, H_5), 7.95 (d, $^3J_{12-13}$ = 8.9 Hz, 2H, H_{12}), 7.77-7.66 (massif, 2H, H_3 , H_4)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 151.5 (C_{14}), 150.3 (C_{11}), 146.9 (C_{10}), 146.3 (C_2), 142.2 (C_7), 140.4 (C_9), 133.5 (C_8), 129.3 (C_5), 129.2 (C_6), 128.4 (C_4), 125.9 (C_{12}), 125.4 (C_{13}), 123.8 (C_3), 119.2 (q, $^1J_{1-F}$ = 320.47 Hz, C_1)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.05 (s)

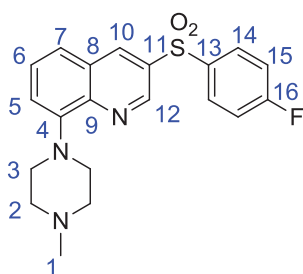
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C (43.05), H (2.03), N (6.28), trouvée C (42.76), H (1.79), N (6.53)

Protocole général pour la réaction de Buchwald :

Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (0.05 eq.) et la phosphine (0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. La base (1.4 eq.), la N-méthylpiperazine (1.4 eq.) et la quinoline d'intérêt (1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-IIIa)



Base : NaOtBu

Phosphine : DavePhos

Colonne : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1

Rendement : 69 %

Solide jaune

Pf = 180°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.20 (d, $^4J_{10-12}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{12}), 8.74 (d, $^4J_{10-12}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{10}), 8.03 (dd, $^3J_{14-15}$ = 9.0 Hz, $^4J_{14-F}$ = 5.1 Hz, 2H, H_{14}), 7.60-7.53 (massif, 2H, H_6 , H_7), 7.28 (dd, $^3J_{5-6}$ = 7.1 Hz, $^4J_{5-7}$ = 1.9 Hz, 1H, H_5), 7.19 (dd, $^3J_{14-15}$ = 8.9 Hz, $^3J_{15-F}$ = 8.1 Hz, 2H, H_{15}), 3.43 (m, 4H, H_3), 2.77 (m, 4H, H_2), 2.43 (s, 3H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 166.1 (d, $^1J_{16-F}$ = 257.1 Hz, 149.9 (C_4), 145.0 (C_{12}), 144.0 (C_9), 137.6 (C_{10}), 137.6 (C_{13}), 134.6 (C_8), 131.0 (d, $^3J_{14-F}$ = 9.7 Hz, C_{14}), 129.3 (C_7), 128.3 (C_{11}), 122.8 (C_6), 119.7 (C_5), 117.3 (d, $^2J_{15-F}$ = 22.7 Hz, C_{15}), 55.5 (C_2), 52.2 (C_3), 46.4 (C_1).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -103.52 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: C (62.32), H (5.23), N (10.90), trouvée C (62.23), H (5.28), N (10.52)

3-((2-fluorophenyl)sulfonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-IIIb)

Base : NaOtBu

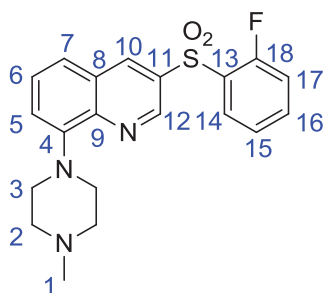
Phosphine : DavePhos

Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 42 %

Solide orange

Pf = 183°C



RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.24 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.4 Hz, 1H, H₁₂), 8.84 (s, 1H, H₁₀), 8.18 (td, ³J₁₄₋₁₅ = 7.4 Hz, ³J_{14-F} = 7.4 Hz, ⁴J₁₄₋₁₆ = 1.8 Hz, 1H, H₁₄), 7.61-7.57 (massif, 3H, H₆, H₇, H₁₆), 7.36 (m, 1H, H₁₅), 7.30 (m, 1H, H₅), 7.10 (m, 1H, H₁₇), 3.45 (m, 4H, H₃), 2.78 (m, 4H, H₂), 2.43 (s, 3H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.6 (d, ¹J_{18-F} = 253.16 Hz, C₁₈), 149.9 (C₄), 145.3 (d, ⁵J_{12-F} = 2.3 Hz, C₁₂), 144.2 (C₉), 138.8 (d, ⁵J_{10-F} = 2.2 Hz, C₁₀), 136.8 (d, ³J_{16-F} = 8.7 Hz, C₁₆), 133.9 (C₈), 130.2 (C₁₄), 129.5 (d, ²J_{13-F} = 13.6 Hz, C₁₃), 129.2 (C₇), 128.2 (C₁₁), 125.2 (d, ⁴J_{15-F} = 3.9 Hz, C₁₅), 123.0 (C₆), 119.8 (C₅), 117.8 (d, ²J_{17-F} = 20.9 Hz, C₁₇), 55.5 (C₂), 52.2 (C₃), 46.5 (C₁).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.98 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀FN₃O₂S : C (62.32), H (5.23), N (10.90), trouvée C (62.12), H (5.36), N (10.66)

8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)quinoline (III-IIIc)

Base : Cs₂CO₃

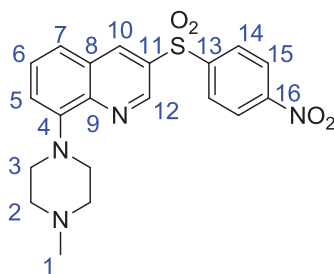
Phosphine : XPhos

Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 48 %

Solide jaune

Pf = 218°C



RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.21 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.4 Hz, 1H, H₁₂), 8.76 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.4 Hz, 1H, H₁₀), 8.33 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 8.7 Hz, 2H, H₁₅), 8.18 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 8.7 Hz, 2H, H₁₄), 7.59-7.53 (massif, 2H, H₆, H₇), 7.30 (d, ³J₅₋₆ = 1.7 Hz, 1H, H₅), 3.42 (m, 4H, H₃), 2.75 (m, 4H, H₂), 2.40 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.9 (C₁₆), 150.0 (C₉), 147.2 (C₁₃), 144.7 (C₁₂), 144.3 (C₄), 138.5 (C₁₀), 133.1 (C₈), 129.6 (C₇), 129.5 (C₁₄), 128.2 (C₁₁), 125.1 (C₁₅), 122.8 (C₆), 120.2 (C₅), 55.5 (C₂), 52.2 (C₃), 46.5 (C₁)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀N₄O₄S : C (58.24), H (4.89), N (13.58), trouvée C (58.56), H (4.72), N (13.45)

8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-((2-nitrophenyl)sulfonyl)quinoline (III-IIIId)

Précurseur OTf

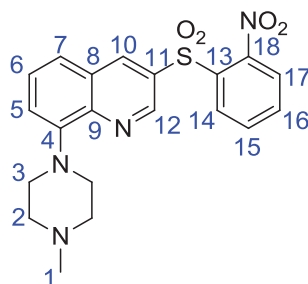
Base : Cs₂CO₃

Phosphine : BINAP

Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 56 %

Glu orange brune



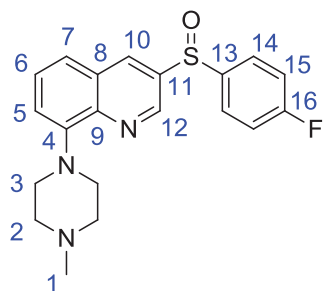
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.98 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₂), 8.67 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 7.9, ⁴J₁₄₋₁₆ = 1.1 Hz, 1H, H₁₄), 8.57 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₀), 8.28 (d, ³J₁₆₋₁₇ = 8.1 Hz, 1H, H₁₇), 8.06 (ddd, ³J₁₄₋₁₅ = 7.7 Hz, ³J₁₅₋₁₆ = 7.7 Hz, ⁴J₁₅₋₁₇ = 0.7 Hz, 1H, H₁₅), 7.73 (ddd, ³J₁₆₋₁₇ = 8.1 Hz, ³J₁₅₋₁₆ = 8.1 Hz, ⁴J₁₄₋₁₆ = 1.3 Hz, 1H, H₁₆), 7.55-7.44 (massif, 2H, H₆, H₇), 7.20 (dd, ³J₄₋₅ = 6.8 Hz, ⁴J₃₋₅ = 2.1 Hz, 1H, H₅), 3.43 (m, 4H, H₃), 2.79 (m, 4H, H₂), 2.44 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 149.6 (C₉), 144.8 (C₁₂), 143.8 (C₁₈), 143.4 (C₄), 138.3 (C₁₁), 136.5 (C₁₀), 136.1 (C₁₅), 132.2 (C₁₆), 129.4 (C₁₃), 128.9 (C₈), 128.7 (C₇), 126.7 (C₁₄), 125.9 (C₁₇), 122.7 (C₆), 118.7 (C₅), 55.5 (C₂), 52.0 (C₃), 46.3 (C₁)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀N₄O₄S : C (58.24), H (4.89), N (13.58), trouvée C (58.33), H (4.76), N (13.91)

3-((4-fluorophenyl)sulfinyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-28a)



Base : NaOtBu

Phosphine : XPhos

Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 24 %

Glu orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.77(d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₂), 8.54 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.70 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.8 Hz, ⁴J_{14-F} = 5.0 Hz, 2H, H₁₄), 7.57-7.51 (massif, 2H, H₇, H₅), 7.23 (m, 1H, H₆), 7.17 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.6 Hz, ³J_{15-F} = 8.6 Hz, 2H, H₁₅), 3.44 (m, 4H, H₃), 2.80 (m, 4H, H₂), 2.44 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.0 (d, ¹J_{16-F} = 253.1 Hz, C₁₆), 149.8 (C₄), 143.7 (C₁₂), 143.5 (C₉), 140.7 (d, ⁴J_{13-F} = 3.2 Hz, C₁₃), 138.8 (C₁₁), 133.9 (C₁₀), 129.2 (C₈), 128.9 (C₇), 127.9 (d, ³J_{14-F} = 9.0 Hz, C₁₄), 122.5 (C₅), 118.5 (C₆), 117.4 (d, ²J_{15-F} = 22.7 Hz, C₁₅), 55.5 (C₂), 52.1 (C₃), 46.3 (C₁)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.48 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀FN₃OS : C (65.02), H (5.46), N (11.37), trouvée C (64.80), H (5.76), N (11.57)

8-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-((4-nitrophenyl)sulfinyl)quinoline (III-28c)

Précurseur OTf

Base : Cs₂CO₃

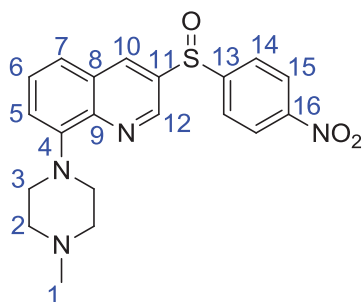
Phosphine : BINAP

Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : quantitatif

Solide jaune orange

Pf = 83°C



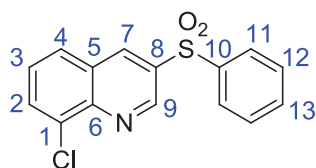
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.88 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₂), 8.53 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.3 Hz, 1H, H₁₀), 8.31 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 8.9 Hz, 2H, H₁₅), 7.89 (d, ³J₁₄₋₁₅ = 8.9 Hz, 2H, H₁₄), 7.59-7.46 (massif, 2H, H₆, H₇), 7.23 (dd, ³J₄₋₅ = 7.2 Hz, ⁴J₃₋₅ = 1.6 Hz, 1H, H₅), 3.41 (m, 4H, H₃), 2.75 (m, 4H, H₂), 2.40 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.9 (C₁₃), 148.5 (C₁₆), 142.4 (C₄), 141.9 (C₁₂), 136.2 (C₉), 133.1 (C₁₀), 127.8 (C₆), 127.7 (C₁₁), 124.4 (C₁₄), 123.7 (C₁₅), 121.0 (C₇), 117.5 (C₅), 54.1 (C₂), 50.7 (C₃), 45.0 (C₁)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀N₄O₃S : C (60.59), H (5.08), N (14.13), trouvée C (60.69), H (5.13), (14.03)

8-chloro-3-(phenylsulfonyl)quinoline (III-32)



A une solution de 8-chloro-3-iodoquinoline (500 mg, 1.73 mmol, 1 eq.) dans le DMSO sont ajoutés le CuI (32 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq.), le benzenesulfinate de sodium (567 mg, 3.45 mmol, 2 eq.), le Cs₂CO₃ (564 mg, 1.73 mmol, 1 eq.) puis le DMEDA (0.038 mL, 0.35 mmol, 0.2 eq.). Le mélange est chauffé à 110°C pendant quatre heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante puis les sels de cuivres sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans le dichlorométhane et lavé trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 8/2) pour donner un solide blanc crème (57 %).

Pf = 229 - 230°C

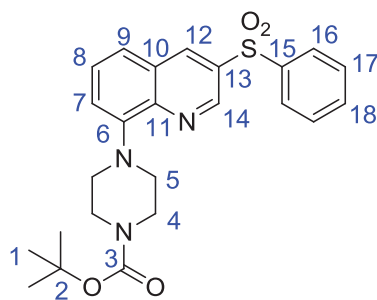
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.29 (d, ⁴J₇₋₉ = 2.3 Hz, 1H, H₉), 8.77 (d, ⁴J₇₋₉ = 2.3 Hz, 1H, H₇), 7.95 (m, 2H, H₁₁), 7.91 (dd, ³J₃₋₄ = 8.3 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.83 (dd, ³J₂₋₃ = 8.3 Hz, ⁴J₂₋₄ = 1.3 Hz, 1H, H₂), 7.56-7.47 (massif, 4H, H₃, H₁₂, H₁₃)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 148.2 (C₉), 145.9 (C₆), 141.0 (C₁₀), 137.60 (C₇), 136.2 (C₈), 134.5 (C₁), 134.4 (C₃), 133.1 (C₄), 130.1 (C₁₂), 128.8 (C₁₃), 128.6 (C₂), 128.3 (C₁₁), 128.2 (C₅)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₅H₁₀ClNO₂S : C (59.31), H (3.32), N (4.61), trouvée C (59.18), H (3.25), N (4.45)

tert-butyl 4-(3-(phenylsulfonyl)quinolin-8-yl)piperazine-1-carboxylate (III-33)



Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (60 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.) et la DavePhos (78 mg, 0.20 mmol, 0.15 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le NaOtBu (139 mg, 1.45 mmol, 1.1 eq.), la N-Bocpiperazine (270 mg, 1.45 mmol, 1.1 eq.) et la 8-chloro-3-(phenylsulfonyl)quinoline (400 mg, 1.32 mmol, 1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 8/2) pour donner un solide jaune-orangé (77 %).

Pf = 86°C

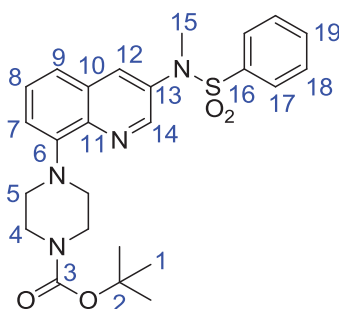
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.14 (d, $^4J_{12-14}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{14}), 8.69 (d, $^4J_{12-14}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{12}), 7.94 (dd, $^3J_{16-17}$ = 8.5 Hz, $^4J_{16-18}$ = 1.4 Hz, 2H, H_{16}), 7.59-7.52 (massif, 5H, H_8 , H_9 , H_{17} , H_{18}), 7.18 (m, 1H, H_7), 3.65 (m, 4H, H_4), 3.23 (m, 4H, H_5), 1.42 (s, 9H, H_1)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 155.2 (C_3), 149.8 (C_{11}), 145.4 (C_{14}), 143.9 (C_{13}), 141.4 (C_6), 137.6 (C_{12}), 134.9 (C_{15}), 134.1 (C_{18}), 129.9 (C_{17}), 129.1 (C_9), 128.3 (C_{10}), 128.2 (C_{16}), 123.2 (C_8), 119.7 (C_7), 80.3 (C_2), 52.4 (C_5), 43.8 (C_4), 28.9 (C_1)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C (63.56), H (6.00), N (9.26), trouvée C (63.35), H (6.14), N (8.92)

***tert*-butyl 4-(3-(N-methylphenylsulfonamido)quinolin-8-yl)piperazine-1-carboxylate (III-37)**



Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd₂dba₃ (38 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq.) et la XPhos (40 mg, 0.08, 0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le Cs₂CO₃ (377 mg, 1.16 mmol, 1.4 eq.), la N-Bocpipérazine (216 mg, 1.16 mmol, 1.4 eq.) et la N-(8-chloroquinolin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide (275 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner une huile brune (42 %).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.71 (d, ⁴J₁₂₋₁₄ = 2.6 Hz, 1H, H₁₄), 7.75 (d, ⁴J₁₂₋₁₄ = 2.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.58-7.56 (massif, 3H, H₈, H₁₇), 7.45-7.41 (massif, 3H, H₁₈, H₁₉), 7.33 (d, ³J₈₋₉ = 7.6 Hz, 1H, H₉), 7.10 (d, ³J₇₋₈ = 7.3 Hz, 1H, H₇), 3.73 (m, 4H, H₄), 3.31 (m, 4H, H₅), 3.27 (s, 3H, H₁₅), 1.48 (s, 9H, H₁)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 155.2 (C_3), 149.6 (C_{16}), 147.2 (C_{14}), 141.2 (C_6), 136.5 (C_{10}), 135.3 (C_{13}), 133.6 (C_8), 132.5 (C_{12}), 129.5 (C_{18}), 128.2 (C_{17}), 128.1 (C_{19}), 122.3 (C_9), 117.0 (C_7), 80.2 (C_2), 52.4 (C_5), 44.7 (C_4), 38.4 (C_{15}), 28.9 (C_1)

Analyse élémentaire :

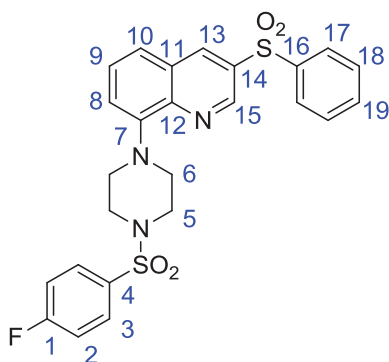
Calculée pour $C_{25}H_{30}N_4O_4S$: C (62.22), H (6.27), N (11.61), trouvée C (62.12), H (5.99), N (11.97)

Protocole general pour la déprotection du Boc et le couplage des chlorures de sulfonyl :

A une solution de tert-butyl 4-(3-(phenylsulfonyl)quinolin-8-yl)piperazine-1-carboxylate dans le dichlorométhane est ajouté goutte à goutte un excès de TFA et le mélange est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé pour donner le sel de TFA.

Le sel de TFA (1 eq.) est dissout dans le dichlorométhane et la solution est refroidit à 0°C. Le chlorure de 4-fluorobenzene sulfonyl (1 eq.) et la triéthylamine (3 eq.) sont ajoutés et le mélange est ramené à température ambiante pendant deux heures. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution de soude 1N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

8-4-((4-fluorophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)quinoline (III-35a)



Colonne : Pentane/AcOEt 1/1

Rendement : 96 %

Solide jaune

Pf = 90°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.15 (d, $^4J_{13-15}$ = 2.3 Hz, 1H, H_{15}), 8.76 (d, $^4J_{13-15}$ = 2.3 Hz, 1H, H_{13}), 7.99 (dd, $^3J_{17-18}$ = 8.5 Hz, $^4J_{17-19}$ = 1.3 Hz, 2H, H_{17}), 7.84 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.8 Hz, $^4J_{3-F}$ = 5.0 Hz, 2H, H_3), 7.59-7.57 (massif, 3H, H_9 , H_{10} , H_{19}), 7.51 (m, 2H, H_{18}), 7.25-7.22 (massif, 3H, H_2 , H_8), 3.45 (m, 4H, H_6), 3.32 (m, 4H, H_5)

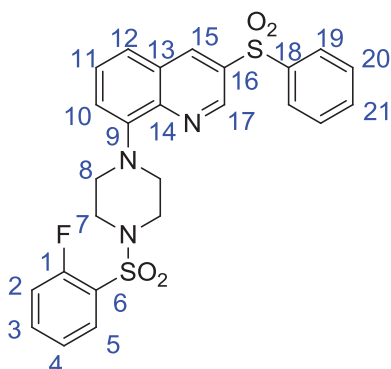
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 165.4 (d, $^1J_{1-F}$ = 251.8 Hz, C_1), 148.5 (C_{12}), 145.2 (C_{15}), 143.3 (C_{14}), 140.9 (C_7), 137.3 (C_{13}), 134.7 (C_{16}), 133.3 (C_{19}), 131.5 (C_4), 130.6 (d, $^3J_{3-F}$ = 9.4 Hz, C_3), 129.5 (C_{18}), 128.7 (C_{10}), 127.9 (C_{11}), 127.8 (C_7), 123.4 (C_9), 119.6 (C_8), 116.4 (d, $^2J_{2-F}$ = 22.4 Hz, C_2), 51.3 (C_6), 46.3 (C_5)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -105.16 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C (58.69), H (4.33), N (8.21), trouvée C (58.52), H (4.43), N (8.43)

8-(4-((2-fluorophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)quinoline (III-35b)



Colonne : Pentane/AcOEt 1/1

Rendement : 97 %

Solide jaune orange

Pf = 120°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.16 (d, $^4J_{15-17} = 2.1$ Hz, 1H, H_{17}), 8.76 (d, $^4J_{15-17} = 2.2$ Hz, 1H, H_{15}), 7.99 (d, $^3J_{19-20} = 7.3$ Hz, 2H, H_{19}), 7.88 (m, 1H, H_5), 7.61-7.49 (massif, 6H, H_3 , H_{11} , H_{12} , H_{20} , H_{21}), 7.31-7.24 (massif, 3H, H_2 , H_4 , H_{10}), 3.49-3.43 (massif, 8H, H_7 , H_8)

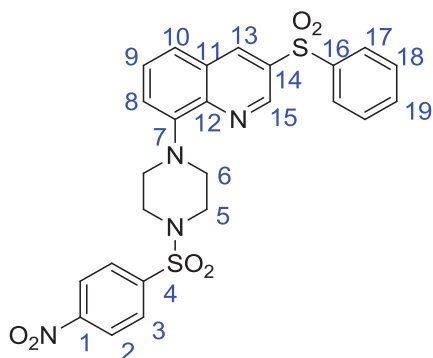
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 159.6 (d, $^1J_{1-F} = 256.23$ Hz, C_1), 149.1 (C_{14}), 145.6 (C_{17}), 143.7 (C_{16}), 141.3 (C_9), 137.7 (C_{15}), 135.7 (d, $^3J_{3-F} = 8.5$ Hz, C_3), 135.1 (C_{18}), 134.1 (C_{21}), 131.9 (C_5), 129.9 (C_{20}), 129.1 (C_{12}), 128.3 (C_{13}), 128.2 (C_{19}), 125.0 (d, $^4J_{4-F} = 3.9$ Hz, C_4), 124.8 (C_6), 123.8 (C_{11}), 120.0 (C_{10}), 117.9 (d, $^2J_{2-F} = 22.1$ Hz, C_2), 51.9 (C_7), 46.4 (C_8)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -107.15 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C (58.69), H (4.33), N (8.21), trouvée C (58.77), H (4.12), N (8.01)

8-((4-(4-nitrophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)quinoline (III-35c)



Colonne : Pentane/AcOEt 1/1

Rendement : 92 %

Solide jaune

Pf = 226°C

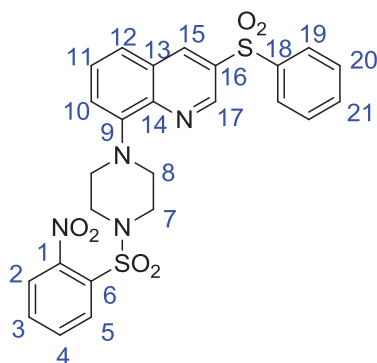
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.12 (d, $^4J_{13-15} = 2.3$ Hz, 1H, H_{15}), 8.75 (d, $^4J_{13-15} = 2.3$ Hz, 1H, H_{13}), 8.39 (d, $^3J_{2-3} = 8.8$ Hz, 2H, H_2), 8.01-7.96 (massif, 4H, H_3 , H_{17}), 7.59-7.49 (massif, 5H, H_9 , H_{10} , H_{18} , H_{19}), 7.25 (d, $^3J_{8-9} = 7.4$ Hz, 1H, H_8), 3.45-3.36 (massif, 8H, H_5 , H_6)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.7 (C_1), 148.7 (C_{12}), 145.6 (C_{15}), 143.6 (C_{14}), 141.8 (C_4), 141.2 (C_7), 137.7 (C_{13}), 135.1 (C_{16}), 134.2 (C_{19}), 130.0 (C_{18}), 129.5 (C_3), 129.1 (C_{10}), 128.3 (C_{11}), 128.2 (C_{17}), 124.8 (C_2), 124.0 (C_9), 120.0 (C_8), 51.6 (C_5), 46.7 (C_6)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: C (55.75), H (4.12), N (10.40), trouvée C (55.92), H (4.27), N (10.64)

8-((2-nitrophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)quinoline (III-35d)



Colonne : Pentane/AcOEt 1/1

Rendement : 93 %

Solide jaune

Pf = 188°C

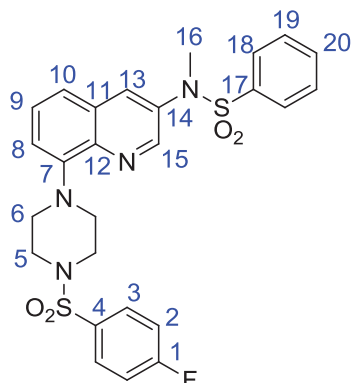
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.17 (d, $^4J_{15-17}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{17}), 8.76 (d, $^4J_{15-17}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{15}), 8.00-7.98 (massif, 3H, H_2 , H_{19}), 7.73-7.70 (massif, 2H, H_3 , H_5), 7.62-7.49 (massif, 4H, H_4 , H_{11} , H_{12} , H_{21}), 7.26 (m, 1H, H_{10}), 3.58 (m, 4H, H_7), 3.43 (m, 4H, H_8)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 149.1 (C_1), 149.0 (C_{14}), 145.5 (C_{17}), 143.8 (C_{16}), 141.3 (C_9), 137.7 (C_{15}), 135.1 (C_{18}), 134.4 (C_3), 134.2 (C_{21}), 131.9 (C_5), 131.4 (C_2), 130.7 (C_6), 130.0 (C_{20}), 129.2 (C_{12}), 128.3 (C_{13}), 128.2 (C_{19}), 124.5 (C_4 ou C_{11}), 123.8 (C_4 ou C_{11}), 120.1 (C_{10}), 51.9 (C_7), 46.7 (C_8)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: C (55.75), H (4.12), N (10.40), trouvée C (55.98), H (3.77), N (10.20)

N-(8-((4-fluorophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)quinolin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide (III-39a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 64 %

Huile Brune

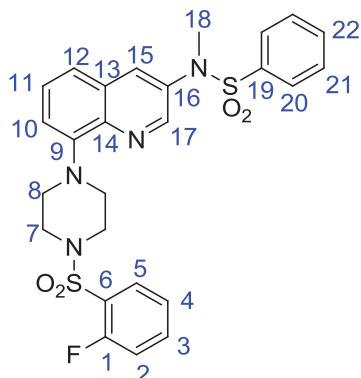
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.70 (d, ⁴J₁₃₋₁₅ = 2.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.85 (m, 2H, H₃), 7.72 (d, ⁴J₁₃₋₁₅ = 2.5 Hz, 1H, H₁₃), 7.58 (m, 1H, H₂₀), 7.53 (m, 2H, H₁₈), 7.48-7.40 (massif, 3H, H₉, H₁₉), 7.36 (d, ³J₉₋₁₀ = 7.4 Hz, 1H, H₁₀), 7.22 (m, 2H, H₂), 7.14 (d, ³J₈₋₉ = 7.3 Hz, 1H, H₈), 3.46 (m, 4H, H₆), 3.36 (m, 4H, H₅), 3.26 (s, 3H, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.5 (d, ¹J_{C-F} = 255.3 Hz, C₁), 148.3 (C₇), 147.3 (C₁₅), 140.4 (C₁₂), 136.1 (C₁₇), 135.2 (C₁₁), 133.3 (C₂₀), 132.1 (C₁₄), 131.1 (d, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz, C₄), 130.8 (d, ³J_{C-F} = 9.3 Hz, C₃), 129.2 (C₁₉), 127.8 (C₁₈), 127.7 (C₉), 122.5 (C₁₀), 117.0 (C₈), 116.5 (d, ²J_{C-F} = 22.5 Hz, C₂), 51.4 (C₆), 46.4 (C₅), 38.1 (C₁₆)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₆H₂₅FN₄O₄S₂ : C (57.76), H (4.66), N (10.36), trouvée C (57.87), H (4.98), N (10.69)

N-(8-(4-((2-fluorophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)quinolin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide (III-39b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 65 %

Glu Brune

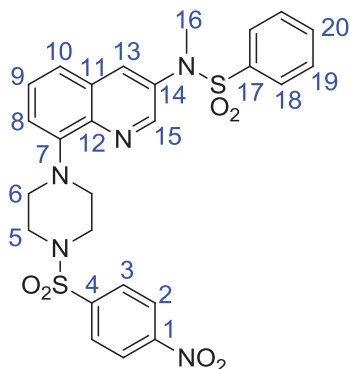
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.72 (d, ⁴J₁₅₋₁₇ = 2.5 Hz, 1H, H₁₇), 7.88 (m, 1H, H₅), 7.77 (m, 1H, H₁₅), 7.64-7.37 (massif, 9H, H₂, H₃, H₁₁, H₁₂, H₂₀, H₂₁, H₂₂), 7.31 (m, 1H, H₄), 7.25 (m, 1H, H₁₀), 3.27 (s, 3H, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.3 (d, ¹J_{C-F} = 256.3 Hz, C₁), 148.1 (C₉), 147.2 (C₁₇), 140.3 (C₁₄), 136.1 (C₁₅), 135.4 (d, ³J_{C-F} = 8.4 Hz, C₅), 135.3 (C₁₃), 133.4 (C₂₂), 132.2 (C₁₆), 131.6 (C₄), 129.3 (C₂₁), 127.9 (C₂₀), 127.9 (C₁₁), 124.7 (d, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C₃), 124.5 (C₆), 122.7 (C₁₂), 117.6 (d, ²J_{C-F} = 22.1 Hz, C₂), 117.3 (C₁₀), 51.8 (C₈), 46.0 (C₇), 38.1 (C₁₈)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₆H₂₅FN₄O₄S₂ : C (57.76), H (4.66), N (10.36), trouvée C (57.63), H (4.57), N (10.43)

N-methyl-N-(8-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)quinolin-3-yl)benzenesulfonamide (III-39c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 66 %

Solide orangé

Pf = 164°C

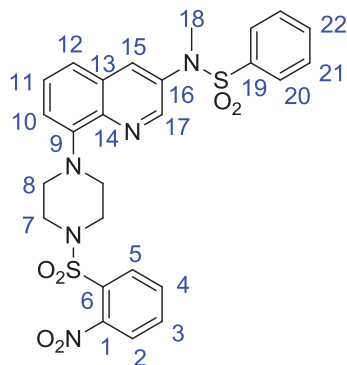
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.69 (d, ⁴J₁₃₋₁₅ = 2.6 Hz, 1H, H₁₅), 8.41 (d, ³J₂₋₃ = 8.9 Hz, 2H, H₂), 8.02 (d, ³J₂₋₃ = 8.9 Hz, 2H, H₃), 7.73 (d, ⁴J₁₃₋₁₅ = 2.6 Hz, 1H, H₁₃), 7.65-7.33 (massif, 7H, H₉, H₁₀, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 7.12 (d, ³J₈₋₉ = 7.0 Hz, 1H, H₈), 3.4-3.42 (massif, 8H, H₅, H₆), 3.27 (s, 3H, H₁₆)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.7 (C₁), 147.5 (C₁₅), 146.2 (C₁₂), 141.9 (C₄), 141.0 (C₇), 136.5 (C₁₇), 135.6 (C₁₁), 133.7 (C₂₀), 132.6 (C₁₃), 129.6 (C₁₄), 129.5 (C₃), 129.5 (C₁₉), 128.1 (C₉), 128.1 (C₁₈), 124.8 (C₂), 123.1 (C₁₀), 120.6 (C₈), 51.8 (H₆), 46.6 (H₅), 38.3 (H₁₆).

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₆H₂₅N₅O₆S₂ : C (55.01), H (4.44), N (12.34), trouvée C (54.95), H (4.26), N (12.42)

N-methyl-N-(8-((2-nitrophenyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)quinolin-3-yl)benzenesulfonamide (III-39d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 46 %

Solide beige

Pf = 216°C

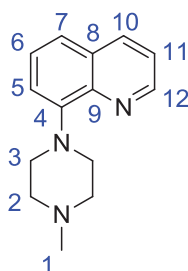
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.72 (d, ⁴J₁₅₋₁₇ = 2.6 Hz, 1H, H₁₇), 8.00 (m, 1H, H₂), 7.78-7.67 (massif, 3H, H₃, H₅, H₁₅), 7.66-7.52 (massif, 5H, H₄, H₂₁, H₂₂), 7.50-7.40 (m, 3H, H₁₁, H₂₀), 7.37 (m, 1H, H₁₂), 7.16 (m, 1H, H₁₀), 3.62 (m, 4H, H₈), 3.46 (m, 4H, H₇), 3.27 (s, 3H, H₁₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 149.1 (C₁), 148.6 (C₁₄), 147.6 (C₁₇), 140.8 (C₉), 136.4 (C₁₃), 135.5 (C₁₉), 134.3 (C₃), 133.7 (C₂₂), 132.5 (C₁₅), 131.9 (C₅), 131.4 (C₂), 130.6 (C₆), 129.5 (C₁₆), 129.5 (C₂₀), 128.1 (C₂₁), 128.1 (C₁₁), 124.4 (C₄), 122.9 (C₁₂), 117.4 (C₁₀), 52.0 (C₈), 46.7 (C₇), 38.4 (C₁₈)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₆H₂₅N₅O₆S₂ : C (55.01), H (4.44), N (12.34), trouvée C (54.90), H (4.13), N (12.64)

8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-9)



Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (16 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) et la DavePhos (16 mg, 0.04 mmol, 0.04 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le NaOtBu (135 mg, 1.40 mmol, 1.4 eq.), la N-méthylpiperazine (0.155 mL, 1.40 mmol, 1.4 eq.) et la 8-chloroquinoline (0.128 mL, 1.00 mmol, 1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) pour donner une huile brune (99 %).

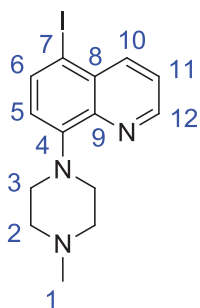
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.87 (dd, $^3J_{11-12} = 4.2$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.8$ Hz, 1H, H_{12}), 8.10 (dd, $^3J_{10-11} = 8.3$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.8$ Hz, 1H, H_{10}), 7.48-7.41 (massif, 2H, H_6 , H_7), 7.36 (dd, $^3J_{10-11} = 8.3$ Hz, $^3J_{11-12} = 4.2$ Hz, 1H, H_{11}), 7.15 (dd, $^3J_{5-6} = 5.2$ Hz, $^4J_{5-7} = 3.7$ Hz, 1H, H_5), 3.48 (m, 4H, H_3), 2.84 (m, 4H, H_2), 2.46 (s, 3H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 149.6 (C_4), 148.6 (C_{12}), 143.1 (C_9), 136.9 (C_{11}), 130.0 (C_8), 127.1 (C_6), 122.2 (C_7), 121.2 (C_{10}), 116.5 (C_5), 55.6 (C_2), 52.1 (C_3), 46.4 (C_1)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C (73.98), H (7.54), N (18.49), trouvée C (73.84), H (7.83), N (18.42)

5-iodo-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-29)



A une solution de 8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (420 mg, 1.85 mmol, 1 eq.) dans l'acide acétique glacial est ajouté du N-iodosuccinimide (624 mg, 2.78 mmol, 1.5 eq.). Le mélange est chauffé à 80°C pendant la nuit. Du sulfite de sodium (466 mg, 3.70 mmol, 2 eq.) est ajouté à température ambiante puis le mélange est à nouveau chauffé à 80°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé à l'eau puis la phase organique est basifiée jusqu'à pH 10 avec une solution de soude 6N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) pour donner un solide jaune (73 %).

Pf = 116°C

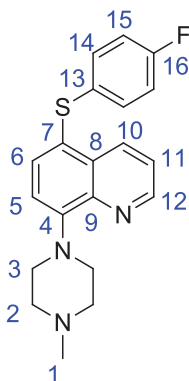
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.81 (dd, $^3J_{11-12} = 4.1$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.6$ Hz, 1H, H_{12}), 8.33 (dd, $^3J_{10-11} = 8.5$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.6$ Hz, 1H, H_{10}), 7.96 (d, $^3J_{5-6} = 8.2$ Hz, 1H, H_6), 7.43 (dd, $^3J_{10-11} = 8.5$ Hz, $^3J_{11-12} = 4.1$ Hz, 1H, H_{11}), 6.88 (d, $^3J_{5-6} = 8.2$ Hz, 1H, H_5), 3.47 (m, 4H, H_3), 2.87 (m, 4H, H_2), 2.47 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.4 (C_4), 149.2 (C_{12}), 143.7 (C_9), 141.3 (C_{10}), 138.1 (C_6), 131.2 (C_8), 122.9 (C_{11}), 118.1 (C_5), 90.2 (C_7), 55.3 (C_2), 51.8 (C_3), 46.1 (C_1)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{IN}_3$: C (47.61), H (4.57), N (11.90), trouvée C (47.36), H (4.50), N (12.04)

5-(4-fluorophenylthio)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-30a)



A une solution de Cs_2CO_3 (101 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq.) dans le DMF sont ajoutés la 5-iodo-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (100 mg, 0.28 mmol, 1 eq.), le 4-fluorobenzenethiol (0.039 mL, 0.37 mmol, 1.3 eq.) et le CuI (11 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq.). Le mélange est chauffé à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante puis les sels de cuivre sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de chlorure de lithium. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1) pour donner une huile jaune (80 %).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.87 (dd, $^3J_{11-12} = 4.0$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.4$ Hz, 1H, H_{12}), 8.62 (dd, $^3J_{10-11} = 8.5$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.6$ Hz, 1H, H_{10}), 7.71 (d, $^3J_{5-6} = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 7.39 (dd, $^3J_{10-11} = 8.5$ Hz, $^3J_{11-12} = 4.1$ Hz, 1H, H_{11}), 7.13-6.96 (massif, 3H, H_5 , H_{14}), 6.88 (dd, $^3J_{14-15} = 8.7$ Hz, $^3J_{15-F} = 8.7$ Hz, 2H, H_{15}), 3.55 (m, 4H, H_3), 2.85 (m, 4H, H_2), 2.47 (s, 3H, H_1)

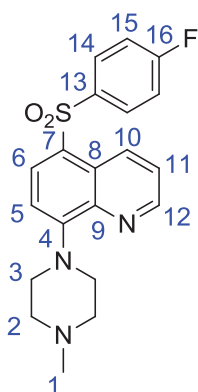
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 162.9-160.5 (d, $^1J_{16-F} = 245.7$ Hz, C_{16}), 151.0 (C_4), 148.6 (C_{12}), 143.7 (C_9), 135.4 (C_6), 135.1 (C_{10}), 133.2 (d, $^4J_{13-F} = 3.2$ Hz, C_{13}), 130.8 (C_8), 130.0 (d, $^3J_{14-F} = 7.9$ Hz, C_{14}), 122.9 (C_7), 122.1 (C_{11}), 116.5 (d, $^2J_{15-F} = 22.0$ Hz, C_{15}), 116.3 (C_5), 55.5 (C_2), 51.9 (C_3), 46.3 (C_1)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -116.97 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{S}$: C (67.96), H (5.70), N (11.89), trouvée C (68.11), H (5.75), N (11.51)

5-(4-fluorophenylsulfonyl)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (III-31a)



A une solution d'Oxone® (102 mg, 0.17 mmol, 2.05 eq.) dans l'eau à 0°C est ajouté goutte à goutte une solution de 5-(4-fluorophenylthio)-8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinoline (29 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) dans le méthanol. La solution est agitée à température ambiante pendant la nuit. L'oxone est filtré et le filtrat est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner une huile brune (46 %).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.87 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 4.1 Hz, ⁴J₁₀₋₁₂ = 1.7 Hz, 1H, H₁₂), 8.61 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.6 Hz, ⁴J₁₀₋₁₂ = 1.7 Hz, 1H, H₁₀), 7.99 (d, ³J₅₋₆ = 8.1 Hz, 1H, H₆), 7.58 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.8 Hz, ⁴J_{14-F} = 5.1 Hz, 2H, H₁₄), 7.37 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.6 Hz, ³J₁₁₋₁₂ = 4.1 Hz, 1H, H₁₁), 7.17 (d, ³J₅₋₆ = 8.2 Hz, 1H, H₅), 7.10 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 8.6 Hz, ³J_{15-F} = 8.6 Hz, 2H, H₁₅), 3.57 (m, 4H, H₃), 2.77 (m, 4H, H₂), 2.43 (s, 3H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 164.0 (d, ¹J_{16-F} = 252.8 Hz, C₁₆), 152.9 (C₄), 148.3 (C₁₂), 142.5 (C₉), 140.6 (d, ⁴J_{13-F} = 3.4 Hz, C₁₃), 131.5 (C₁₀), 131.0 (C₇), 127.5 (C₆), 127.4 (d, ³J_{14-F} = 8.9 Hz, C₁₄), 121.8 (C₁₁), 116.5 (d, ²J_{15-F} = 22.4 Hz, C₁₅), 114.5 (C₅), 55.2 (C₂), 51.6 (C₃), 46.1 (C₁).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -109.32 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₀H₂₀FN₃O₂S : C (62.32), H (5.23), N (10.90), trouvée C (62.19), H (5.03), N (11.02)

Protocole général pour le couplage des sulfonamides :

Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (0.05 eq.) et la XPhos (0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le Cs_2CO_3 (1.4 eq.), le sulfonamide (1.4 eq.) et la quinoline iodée (1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

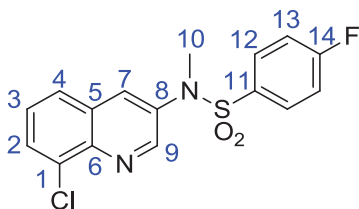
N-(8-chloroquinolin-3-yl)-4-fluoro-N-methylbenzenesulfonamide (III-21a)

Colonne : Pentane/AcOEt 75/25

Rendement : 81 %

Solide blanc crème

Pf = 56°C



RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.80 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_9), 7.98 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 7.88 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.73 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.60 (dd, $^3J_{12-13}$ = 8.9 Hz, $^4J_{12-F}$ = 5.0 Hz, 2H, H_{12}), 7.53 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.17 (dd, $^3J_{12-13}$ = 8.9 Hz, $^3J_{13-F}$ = 8.2 Hz, 1H, H_{13}), 3.34 (s, 3H, H_{10})

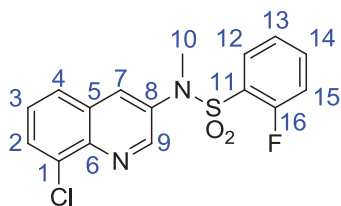
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 165.9 (d, $^1J_{14-F}$ = 256.3 Hz, C_{14}), 149.5 (C_9), 143.1 (C_6), 136.1 (C_8), 133.9 (C_1), 133.0 (C_7), 132.5 (d, $^4J_{11-F}$ = 3.3 Hz, C_{11}), 130.8 (d, $^3J_{12-F}$ = 9.4 Hz, C_{12}), 130.5 (C_4), 129.4 (C_5), 128.0 (C_3), 127.4 (C_2), 117.0 (d, $^2J_{13-F}$ = 22.8 Hz, C_{13}), 38.4 (C_{10})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -104.09 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$: C (54.78), H (3.45), N (7.99), trouvée C (54.50), H (3.33), N (7.62)

N-(8-chloroquinolin-3-yl)-2-fluoro-N-methylbenzenesulfonamide (III-21b)



Colonne : Pentane/AcOEt 75/25

Rendement : 59 %

Glu jaune/orangée

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.85 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_9), 8.02 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 7.77 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.71-7.62 (massif, 2H, H_2 , H_{12}), 7.58-7.51 (massif, 2H, H_{13} , H_{14}), 7.43 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.17 (m, 1H, H_{15}), 3.45 (s, 3H, H_{10})

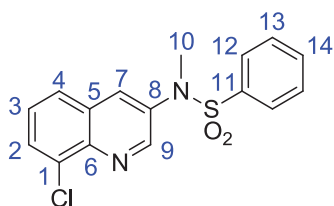
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 159.19 (d, $^1J_{16-\text{F}}$ = 256.6 Hz, C_{16}), 149.3 (C_9), 143.0 (C_6), 136.1 (d, $^3J_{12-\text{F}}$ = 8.5 Hz, C_{12}), 135.8 (C_8), 133.8 (C_5), 132.9 (C_7), 131.7 (C_2), 130.4 (C_4), 129.5 (C_1), 127.9 (C_3), 127.4 (C_{13}), 125.8 (d, $^2J_{13-\text{F}}$ = 14.5 Hz, C_{11}), 125.0 (d, $^3J_{14-\text{F}}$ = 3.8 Hz, C_{14}), 117.8 (d, $^2J_{15-\text{F}}$ = 21.6 Hz, C_{15}), 38.6 (C_{10})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -107.66 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$: C (54.78), H (3.45), N (7.99), trouvée C (54.71), H (3.72), N (7.62)

N-(8-chloroquinolin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide (III-36)



Colonne : Pentane/AcOEt 7/3

Rendement : 66 %

Glu orange

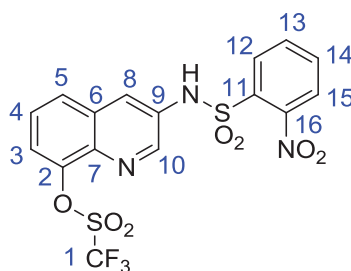
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.78 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_9), 7.85 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.5 Hz, 1H, H_7), 7.77 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.64 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.1 Hz, 1H, H_2), 7.56 (m, 1H, H_3), 7.50 (m, 2H, H_{12}), 7.46-7.38 (massif, 3H, H_{13} , H_{14}), 3.27 (s, 3H, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 149.8 (C_9), 143.0 (C_6), 136.3 (C_8 ou C_{11}), 136.2 (C_8 ou C_{11}), 133.8 (C_3), 133.7 (C_1), 132.6 (C_7), 130.3 (C_4), 129.6 (C_{13}), 129.5 (C_5), 128.0 (C_{12}), 127.9 (C_{14}), 127.4 (C_2), 38.3 (C_{10})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C (57.74), H (3.94), N (8.42), trouvée C (57.89), H (4.21), N (8.14)

3-(2-nitrophenylsulfonamido)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (III-24d)



A une solution de Cs_2CO_3 (853 mg, 2,62 mmol, 2.5 eq.) dans le DMSO sont ajoutés le 3-iodoquinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (500 mg, 1.05 mmol, 1 eq.), le 2-nitrobenzenesulfonamide (213 mg, 1.05 mmol, 1 eq.) et le CuI (200 mg, 1.05 mmol, 1 eq.). Le mélange est chauffé à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidit à température ambiante puis les sels de cuivres sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de chlorure de lithium. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 7/3) pour donner un solide jaune orange (26 %)

Pf = 158°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.81 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.0 Hz, 1H, H_{10}), 8.21 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.1 Hz, 1H, H_8), 7.98 (s, 1H, NH), 7.89 (massif, 2H, H_{12} , H_{15}), 7.84 (dd, $^3J_{4-5}$ = 7.4 Hz, $^4J_{3-5}$ = 1.9 Hz, 1H, H_5), 7.72 (dd, $^3J_{12-13}$ = 7.5 Hz, $^3J_{13-14}$ = 7.5 Hz, 1H, H_{13}), 7.60-7.56 (massif, 3H, H_3 , H_4 , H_{14}).

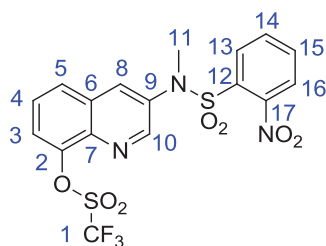
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 148.6 (C_{16}), 147.3 (C_{10}), 146.3 (C_2), 139.3 (C_7), 135.0 (C_{13}), 133.4 (C_{14}), 132.3 (C_{11}), 131.9 (C_{12}), 131.3 (C_9), 129.9 (C_6), 128.5 (C_5), 127.7 (C_8), 127.7 (C_4), 126.1 (C_{15}), 121.3 (C_3), 119.3 (q, $^1J_{1-F}$ = 317.83 Hz, C_1).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.16 (s)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$: C (40.25), H (2.11), N (8.80), trouvée C (40.06), H (1.93), N (8.58)

3-(N-methyl-2-nitrophenylsulfonamido)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (III-25d)



A une solution de 3-(2-nitrophenylsulfonamido)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (54 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) dans le DMF est ajouté le Cs_2CO_3 (37 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) suivi du MeI (0.007 mL, 0.11 mmol, 1 eq.). Le mélange est agité pendant la nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de saumure et extrait deux fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 7/3) pour donner une huile jaune (69 %).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.85 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{10}), 8.23 (d, $^4J_{8-10}$ = 2.4 Hz, 1H, H_8), 7.86 (dd, $^3J_{4-5}$ = 7.2 Hz, $^4J_{3-5}$ = 2.3 Hz, 1H, H_5), 7.71 (m, 1H, H_{13}), 7.67-7.59 (massif, 4H, H_3 , H_4 , H_{12} , H_{15}), 7.56 (ddd, $^3J_{13-14}$ = 7.6 Hz, $^3J_{14-15}$ = 7.6 Hz, $^4J_{14-16}$ = 0.9 Hz, 1H, H_{14}), 3.54 (s, 3H, H_{11}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.3 (C_{10}), 148.7 (C_{16}), 146.3 (C_2), 139.9 (C_7), 135.9 (C_{11}), 134.9 (C_{13}), 133.8 (C_8), 132.0 (C_{14}), 131.8 (C_{12}), 131.0 (C_9), 129.7 (C_6), 128.8 (C_5), 127.6 (C_4), 124.7 (C_{15}), 122.1 (C_3), 119.3 (q, $^1J_{1-F}$ = 320.34 Hz, C_1), 39.6 (C_{11})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -74.12 (s)

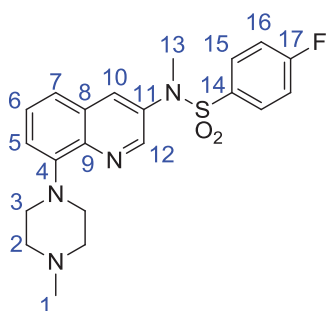
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$: C (41.55), H (2.46), N (8.55), trouvée C (41.63), H (2.23), N (8.26)

Protocole général pour la réaction de Buchwald sur les sulfonamides fluorés :

Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (0.05 eq.) et la DavePhos (0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le Cs_2CO_3 (1.4 eq.), la N-méthylpiperazine (1.4 eq.) et la quinoline chlorée (1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

4-fluoro-N-méthyl-N-(8-(4-méthylpiperazin-1-yl)quinolin-3-yl)benzenesulfonamide (III-19a)



Colonne : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1

Rendement : 47 %

Huile brune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.72 (d, $^4J_{10-12}$ = 2.6 Hz, 1H, H_{12}), 7.74 (d, $^4J_{10-12}$ = 2.6 Hz, 1H, H_{10}), 7.57 (dd, $^3J_{15-16}$ = 8.9 Hz, $^4J_{15-F}$ = 5.0 Hz, 2H, H_{15}), 7.45 (m, 1H, H_6), 7.33 (m, 1H, H_7), 7.18-7.08 (massif, 3H, H_5 , H_{16}), 3.49 (m, 4H, H_3), 3.28 (s, 3H, H_{13}), 2.88 (m, 4H, H_2), 2.48 (s, 3H, H_1)

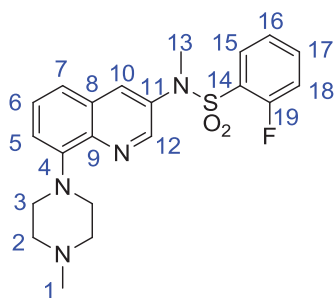
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 165.8 (d, $^1J_{17-F}$ = 255.79 Hz, C_{17}), 149.4 (C_4), 147.1 (C_{12}), 141.2 (C_9), 135.1 (C_8), 132.6 (d, $^4J_{14-F}$ = 3.3 Hz, C_{14}), 132.4 (C_{10}), 130.9 (d, $^3J_{15-F}$ = 9.4 Hz, C_{15}), 129.48 (C_{11}), 128.20 (C_6), 122.06 (C_7), 117.04 (C_5), 116.79 (d, $^2J_{16-F}$ = 22.6 Hz, C_{16}), 55.42 (C_2), 51.85 (C_3), 46.17 (C_1), 38.44 (C_{13}).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -104.56 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: C (60.85), H (5.59), N (13.52), trouvée C (60.70), H (5.39), N (13.41)

2-fluoro-N-methyl-N-(8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-3-yl)benzenesulfonamide (III-19b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 25 %

Huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.76 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.6 Hz, 1H, H₁₂), 7.91 (d, ⁴J₁₀₋₁₂ = 2.6 Hz, 1H, H₁₀), 7.69 (ddd, ³J₁₅₋₁₆ = 7.6 Hz, ³J₁₆₋₁₇ = 7.6 Hz, ⁴J₁₆₋₁₈ = 1.7 Hz, 1H, H₁₆), 7.57 (m, 1H, H₁₅), 7.43 (m, 1H, H₆), 7.35 (dd, ³J₆₋₇ = 8.2 Hz, ⁴J₅₋₇ = 1.2 Hz, 1H, H₇), 7.23-7.12 (m, 3H, H₅, H₁₇, H₁₈), 3.49-3.45 (massif, 7H, H₃, H₁₃), 2.86 (m, 4H, H₂), 2.47 (s, 3H, H₁)

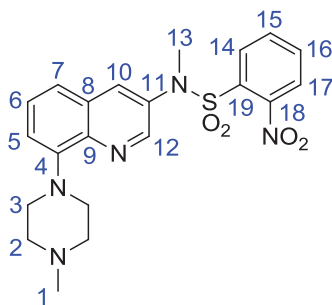
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.28 (d, ¹J_{19-F} = 256.6 Hz, C₁₉), 149.4 (C₄), 146.9 (C₁₂), 141.2 (C₉), 135.9 (d, ³J_{15-F} = 8.3 Hz, C₁₅), 134.7 (C₈), 132.9 (C₁₀), 131.9 (C₁₆), 129.6 (C₁₁), 128.1 (C₆), 126.1 (d, ²J_{14-F} = 14.6 Hz, C₁₄), 124.9 (d, ³J_{17-F} = 3.9 Hz, C₁₇), 122.2 (C₇), 117.7 (d, ²J_{18-F} = 21.6 Hz, C₁₈), 117.0 (C₅), 55.4 (C₂), 51.9 (C₃), 46.2 (C₁), 38.9 (C₁₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.64 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₂₁H₂₃FN₄O₂S : C (60.85), H (5.59), N (13.52), trouvée C (61.03), H (5.67), N (13.69)

N-methyl-N-(8-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-3-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (III-19d)



Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (16 mg, 0.018 mmol, 0.05 eq.) et la DavePhos (14 mg, 0.035 mmol, 0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le Cs_2CO_3 (160 mg, 0.49 mmol, 1.4 eq.), la N-méthylpiperazine (0.05 mL, 0.49 mmol, 1.4 eq.) et le 3-(N-méthyl-2-nitrophenylsulfonamido)quinolin-8-yl trifluoromethanesulfonate (171 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1) pour donner un solide jaune orange (36 %).

Pf = 83°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.78 (d, $^4J_{10-12} = 2.6$ Hz, 1H, H_{12}), 8.00 (d, $^4J_{10-12} = 2.6$ Hz, 1H, H_{10}), 7.70 (m, 1H, H_{17}), 7.65-7.58 (massif, 2H, H_{16} , H_{18}), 7.56-7.43 (massif, 2H, H_6 , H_{15}), 7.41 (d, $^3J_{6-7} = 7.4$ Hz, 1H, H_7), 7.18 (d, $^3J_{5-6} = 6.7$ Hz, 1H, H_5), 3.59 (m, 4H, H_3), 3.50 (s, 3H, H_{13}), 3.06 (m, 4H, H_2), 2.61 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 148.8 (C_{19}), 147.6 (C_{12}), 141.4 (C_4), 134.5 (C_{17}), 134.3 (C_8), 134.2 (C_{10}), 132.0 (C_{15} ou C_{16}), 131.9 (C_{15} ou C_{16}), 131.3 (C_9), 129.6 (C_{11}), 128.3 (C_6), 124.5 (C_{18}), 122.6 (C_6), 117.6 (C_5), 55.1 (C_2), 51.0 (C_3), 45.6 (C_1), 39.9 (C_{13})

Analyse élémentaire :

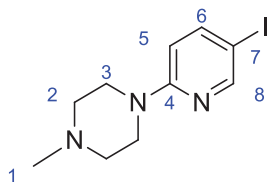
Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C (57.13), H (5.25), N (15.86), trouvée C (57.21), H (5.06), N (16.08)

Protocole général de radiomarquage :

Le fluor 18 est produit par la réaction nucléaire $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ (IBA Cyclone 18/9 cyclotron). L'échange nitro/fluoro est réalisé dans un automate standard de synthèse (type TRACERlab MX FDG® ou Neptis®) après programmation de la séquence de l'automate : après préparation initiale du fluorure (collecte, séchage, activation au Kryptofix®), 2.5-5 mg de précurseur nitro est introduit, et le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 10 min dans le DMSO. Après dilution dans 15 mL d'eau, le milieu réactionnel est passé sur une colonne C18 activée pour une pré-purification et le produit brut est élué de la cartouche par 1.5 mL de méthanol. Le produit pur est obtenu après séparation sur une HPLC préparative (C18 Symmetry Prep Waters 7 µm 7.8 x 300 mm) élué avec H₃PO₄ (20 mM) / THF / TFA (0.1 %) 3 mL/min (λ = 240 ou 254 nm). Pour une utilisation en biologie, les radiotraceurs ont été formulés par technique SPE. La dilution du produit est effectuée avec 40 mL d'eau stérilisée et chargée sur une cartouche C18 SEP-Pak Light (Waters, Milford, MA, USA). La cartouche est alors rincée avec de l'eau, éluée avec un 1 mL d'éthanol, et le produit final est dilué avec une solution saline isotonique et stérilisé par filtration (filtre sterile Millex-GS, 0.22 µm). La pureté radiochimique et l'activité spécifique du produit ont été évaluées par HPLC analytique (MachereyNagel EC 250/4.6 Nucleodur 100.5 C18 column ; mobile phase H₃PO₄ 20 mM/THF ; flow rate, 0.9 mL/min). L'identité des produits est confirmée par co-injection avec le produit non-radioactif.

3.6.2. Ligands de type pyridine

1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (III-41)



A une solution de 2-fluoro-5-iodopyridine (2 g, 9,01 mmol, 1 eq.) dans le DMSO sont ajoutés le K_2CO_3 (1.48 g, 10.81 mmol, 1.2 eq.) et la N-méthylpipérazine (1 mL, 9.01 mmol, 1 eq.). Le mélange est agité à 100°C pendant deux heures. Le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est un solide jaunâtre (99 %). Le produit obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

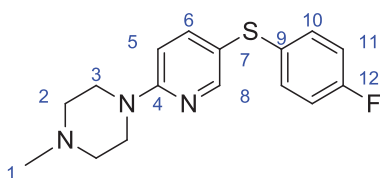
Pf = 116°C

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ (ppm) = 8.29 (d, $^4J_{6-8}$ = 2.3 Hz, 1H, H_8), 7.63 (dd, $^3J_{5-6}$ = 9.0 Hz, $^4J_{6-8}$ = 2.3 Hz, 1H, H_6), 6.46 (d, $^3J_{5-6}$ = 9.0 Hz, 1H, H_5), 3.51 (m, 4H, H_3), 2.48 (m, 4H, H_2), 2.32 (s, 3H, H_1)

Protocole général de couplage de thiols fluorés :

A une solution de 1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (1 eq.) dans le DMF sont ajoutés le CuI (20 mol%), le Cs₂CO₃ (2 eq.) puis le thiol (1.1 eq.). Le mélange est agité à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante puis les sels de cuivre sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de LiCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

1-(5-((4-fluorophenyl)thio)pyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (III-42a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 56 %

Huile orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.26 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.4 Hz, 1H, H₈), 7.53 (dd, ³J₅₋₆ = 8.8 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.4 Hz, 1H, H₆), 7.14 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.8 Hz, ⁴J_{10-F} = 5.1 Hz, 2H, H₁₀), 6.92 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.6 Hz, ³J_{11-F} = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 6.62 (d, ³J₅₋₆ = 8.8 Hz, 1H, H₅), 3.64 (m, 4H, H₃), 2.57 (m, 4H, H₂), 2.39 (s, 3H, H₁)

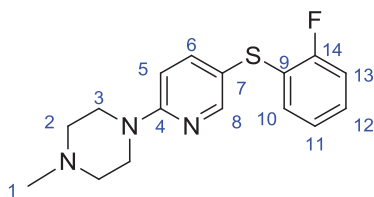
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 161.6 (d, ¹J_{12-F} = 245.8 Hz, C₁₂), 158.8 (C₄), 153.3 (C₈), 143.4 (C₆), 133.5 (d, ⁴J_{9-F} = 3.2 Hz, C₉), 130.2 (d, ³J_{10-F} = 7.9 Hz, C₁₀), 117.4 (C₇), 116.1 (d, ²J_{11-F} = 22.0 Hz, C₁₁), 107.5 (C₅), 54.7 (C₂), 46.1 (C₁), 44.7 (C₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -116.92 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈FN₃S : C (63.34), H (5.98), N (13.85), trouvée C (63.50), H (5.60), N (13.75)

1-(5-((2-fluorophenyl)thio)pyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (III-42b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 66 %

Huile laiteuse

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.27 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.4 Hz, 1H, H₈), 7.53 (dd, ³J₅₋₆ = 8.9 Hz, ⁴H₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.06 (m, 1H, H₁₁), 7.00-6.84 (massif, 3H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 6.59 (d, ³J₅₋₆ = 8.9 Hz, 1H, H₅), 3.58 (m, 4H, H₃), 2.47 (m, 4H, H₂), 2.31 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.9 (d, ¹J_{14-F} = 243.8 Hz, C₁₄), 159.4 (C₄), 154.4 (C₈), 144.3 (C₆), 130.0 (d, ³J_{10-F} = 2.0 Hz, C₁₀), 127.8 (d, ⁴J_{11-F} = 7.5 Hz, C₁₁), 126.4 (d, ²J_{9-F} = 17.0 Hz, C₉), 124.9 (d, ³J_{12-F} = 3.6 Hz, C₁₂), 115.8 (d, ²J_{13-F} = 21.5 Hz, C₁₃), 114.6 (d, ⁴J_{7-F} = 1.4 Hz, C₇), 107.8 (C₅), 55.1 (C₂), 46.6 (C₁), 45.1 (C₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -112.18 (m)

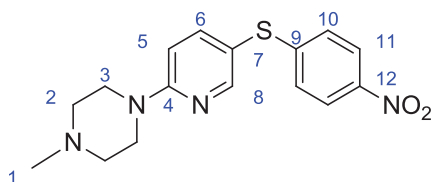
Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈FN₃S : C (63.34), H (5.98), N (13.85), trouvée C (63.27), H (6.27), N (13.47)

Protocole général de couplage de thiols nitrés :

A une solution de 1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (1 eq.) dans du DMF sont ajoutés le CuI (20 mol%), le Cs₂CO₃ (2 eq.), le thiol (1.3 eq.) et le DMEDA (20 mol%). Le mélange est agité à 100°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante puis les sels de cuivres sont filtrés sur célite. Le filtrat est dilué dans du dichlorométhane et lavé trois fois avec une solution saturée de LiCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

1-methyl-4-(5-((4-nitrophenyl)thio)pyridin-2-yl)piperazine (III-42c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 66 %

Solide orangé

Pf = 148°C

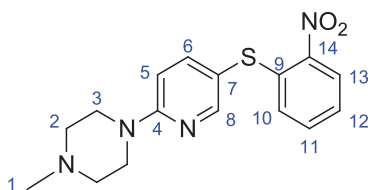
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.26 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₈), 8.01 (d, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, 2H, H₁₁), 7.55 (dd, ³J₅₋₆ = 8.9 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.08 (d, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 6.68 (d, ³J₅₋₆ = 9.0 Hz, 1H, H₅), 3.65 (m, 4H, H₃), 2.51 (m, 4H, H₂), 2.34 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.7 (C₄), 155.2 (C₈), 150.3 (C₁₂), 145.4 (C₉), 144.8 (C₆), 125.8 (C₁₀), 124.4 (C₁₁), 112.5 (C₇), 108.0 (C₅), 55.1 (C₂), 46.6 (C₁), 45.0 (C₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈N₄O₂S : C (58.16), H (5.49), N (16.96), trouvée C (57.89), H (5.84), N (17.19)

1-methyl-4-(5-((2-nitrophenyl)thio)pyridin-2-yl)piperazine (III-42d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 42 %

Solide orange

Pf = 123°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.30 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.3 Hz, 1H, H₈), 8.23 (dd, ³J₁₂₋₁₃ = 8.2 Hz, ⁴J₁₁₋₁₂ = 1.5 Hz, 1H, H₁₃), 7.57 (dd, ³J₅₋₆ = 8.9 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.4 Hz, 1H, H₆), 7.36 (ddd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.4 Hz, ³J₁₁₋₁₂ = 7.2 Hz, ⁴J₁₁₋₁₃ = 1.5 Hz, 1H, H₁₁), 7.20 (ddd, ³J₁₂₋₁₃ = 8.4 Hz, ³J₁₁₋₁₂ = 7.2 Hz, ⁴J₁₀₋₁₂ = 1.3 Hz, 1H, H₁₂), 6.91 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.3 Hz, ⁴J₁₀₋₁₂ = 1.3 Hz, 1H, H₁₀), 6.72 (dd, ³J₅₋₆ = 8.9 Hz, ⁵J₅₋₈ = 0.8 Hz, 1H, H₅), 3.69 (m, 4H, H₃), 2.56 (m, 4H, H₂), 2.38 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.8 (C₄), 155.7 (C₈), 145.3 (C₁₄), 145.2 (C₆), 140.8 (C₉), 133.9 (C₁₁), 128.2 (C₁₀), 126.3 (C₁₃), 125.2 (C₁₂), 113.7 (C₇), 108.0 (C₅), 55.1 (C₂), 46.5 (C₁), 45.0 (C₃)

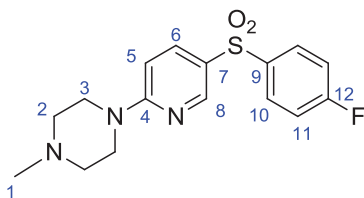
Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈N₄O₂S : C (58.16), H (5.49), N (16.96), trouvée C (58.02), H (5.64), N (17.34)

Protocole general pour l'oxydation en sulfone :

A une solution du thioéther (1 eq.) dans un mélange THF/tBuOH 4/1 sont ajoutés la *N*-Methylmorpholine-*N*-Oxide monohydrate (3 eq.) puis le OsO₄ (2.5 wt% dans tBuOH, 0.05 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est traité avec une solution de Na₂S₂O₃ à 10% et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

1-(5-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (III-43a)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 80 %

Solide beige

Pf = 144°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.63 (dd, ⁴J₆₋₈ = 2.6 Hz, ⁵J₅₋₈ = 0.7 Hz, 1H, H₈), 7.91 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, ⁴J_{10-F} = 5.0 Hz, 2H, H₁₀), 7.81 (dd, ³J₅₋₆ = 9.2 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.6 Hz, 1H, H₆), 7.15 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, ³J_{11-F} = 8.2 Hz, 2H, H₁₁), 6.58 (dd, ³J₅₋₆ = 9.3 Hz, ⁵J₅₋₈ = 0.8 Hz, 1H, H₅), 3.69 (m, 4H, H₃), 2.48 (m, 4H, H₂), 2.33 (s, 3H, H₁)

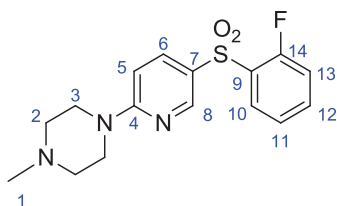
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 165.5 (d, ¹J_{12-F} = 255.3 Hz, C₁₂), 160.5 (C₄), 149.5 (C₈), 139.2 (d, ⁴J_{9-F} = 3.3 Hz, C₉), 136.9 (C₆), 130.2 (d, ³J_{10-F} = 9.4 Hz, C₁₀), 125.1 (C₇), 116.9 (d, ²J_{11-F} = 22.7 Hz, C₁₁), 105.9 (C₅), 55.0 (C₂), 46.4 (C₁), 44.8 (C₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -105.46 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈FN₃O₂S : C (57.30), H (5.41), N (12.53), trouvée C (57.53), H (5.63), N (12.61)

1-(5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)-4-methylpiperazine (III-43b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 44 %

Solide beige

Pf = 159°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.71 (m, 1H, H₈), 8.07 (ddd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.0 Hz, ⁴J_{10-F} = 7.2 Hz, ⁴J₁₀₋₁₂ = 1.8 Hz, 1H, H₁₀), 7.96 (dd, ³J₅₋₆ = 9.2 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.6 Hz, 1H, H₆), 7.56 (m, 1H, H₁₁), 7.32 (m, 1H, H₁₂), 7.12 (m, 1H, H₁₃), 6.62 (dd, ³J₅₋₆ = 9.2 Hz, ⁵J₅₋₈ = 0.8 Hz, 1H, H₅), 3.75 (m, 4H, H₃), 2.52 (m, 4H, H₂), 2.37 (s, 3H, H₁)

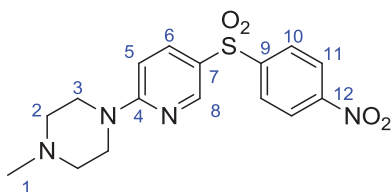
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 160.7 (C₄), 159.44 (d, ¹J_{14-F} = 256.3 Hz, C₁₄), 150.4 (C₈), 137.6 (C₆), 135.8 (d, ⁴J_{11-F} = 8.4 Hz, C₁₁), 130.9 (d, ²J_{9-F} = 13.8 Hz, C₉), 129.6 (C₁₀), 124.9 (d, ³J_{12-F} = 3.9 Hz, C₁₂), 124.5 (C₇), 117.5 (d, ²J_{13-F} = 21.3 Hz, C₁₃), 105.5 (C₅), 55.0 (C₂), 46.4 (C₁), 44.8 (C₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -108.85 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈FN₃O₂S : C (57.30), H (5.41), N (12.53), trouvée C (57.12), H (5.12), N (12.72)

1-methyl-4-(5-((4-nitrophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)piperazine (III-43c)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH, 9/1

Rendement : 60 %

Solide orange

Pf = 190°C

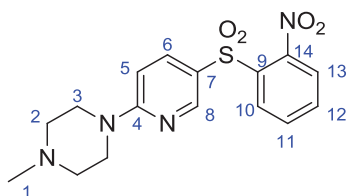
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.65 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₈), 8.31 (d, ³J₁₀₋₁₁ = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 8.07 (d, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, 2H, H₁₀), 7.82 (dd, ³J₅₋₆ = 9.2 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.6 Hz, 1H, H₆), 6.60 (dd, ³J₅₋₆ = 9.3 Hz, ⁵J₅₋₈ = 0.8 Hz, 1H, H₅), 3.71 (m, 4H, H₃), 2.47 (m, 4H, H₂), 2.32 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 160.7 (C₄), 150.4 (C₁₂), 150.2 (C₈), 148.9 (C₉), 137.1 (C₆), 128.7 (C₁₀), 124.9 (C₁₁), 123.2 (C₇), 106.1 (C₅), 54.9 (C₂), 46.4 (C₁), 44.9 (C₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈N₄O₄S : C (53.03), H (5.01), N (15.46), trouvée C (52.74), H (4.84), N (15.78)

1-methyl-4-(5-((2-nitrophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)piperazine (III-43d)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 40 %

Glu jaune-orangée

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.65 (d, ⁴J₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₈), 8.25 (d, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.93 (dd, ³J₅₋₆ = 9.3 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.73-7.65 (massif, 3H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 6.62 (d, ³J₅₋₆ = 9.3 Hz, 1H, H₅), 3.73 (m, 4H, H₃), 2.48 (m, 4H, H₂), 2.33 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 160.6 (C₄), 150.8 (C₈), 148.6 (C₁₄), 138.0 (C₆), 136.2 (C₉), 134.4 (C₁₁), 132.8 (C₁₂), 131.3 (C₁₀), 124.9 (C₁₃), 123.6 (C₇), 105.4 (C₅), 55.0 (C₂), 46.4 (C₁), 44.8 (C₃)

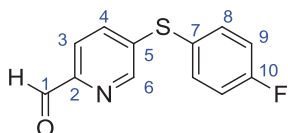
Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₆H₁₈N₄O₄S : C (53.03), H (5.01), N (15.46), trouvée C (52.85), H (4.67), N (15.28)

Protocole général de couplage de thiols fluorés :

Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du dioxane anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (0.025 eq.) et la XantPhos (0.05 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. La DIPEA (2 eq.), le 5-bromopicolinaldéhyde (1 eq.) puis le thiol fluoré (1.1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du dioxane pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

5-((4-fluorophenyl)thio)picolinaldéhyde (III-46a)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 90 %

Solide jaune

Pf = 77°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.96 (d, $^4J_{1-3} = 0.8$ Hz, 1H, H_1), 8.45 (dd, $^4J_{4-6} = 2.3$ Hz, $^5J_{3-6} = 0.8$ Hz, 1H, H_6), 7.77 (dd, $^3J_{3-4} = 8.3$ Hz, $^5J_{3-6} = 0.8$ Hz, 1H, H_3), 7.53 (dd, $^3J_{8-9} = 8.8$ Hz, $^4J_{8-F} = 5.2$ Hz, 2H, H_8), 7.43 (ddd, $^3J_{3-4} = 8.2$ Hz, $^4J_{4-6} = 2.3$ Hz, 1H, H_4), 7.14 (dd, $^3J_{8-9} = 8.9$ Hz, $^3J_{9-F} = 8.3$ Hz, 2H, H_9)

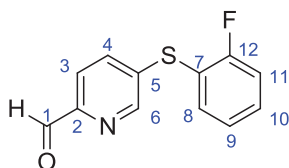
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 192.8 (C_1), 164.0 (d, $^1J_{10-F} = 251.4$ Hz, C_{10}), 150.3 (C_2), 147.9 (C_6), 142.7 (d, $^6J_{5-F} = 1.4$ Hz, C_5), 137.3 (d, $^3J_{8-F} = 8.5$ Hz, C_8), 134.7 (C_4), 125.4 (d, $^4J_{7-F} = 3.5$ Hz, C_7), 122.1 (C_3), 117.8 (d, $^2J_{9-F} = 22.1$ Hz, C_9)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -110.42 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNOS}$: C (61.79), H (3.46), N (6.00), trouvée C (61.68), H (3.77), N (5.79)

5-((2-fluorophenyl)thio)picolinaldehyde (III-46b)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 91 %

Solide jaune-verdâtre

Pf < 50°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.96 (s, 1H, H₁), 8.48 (d, $^4J_{4-6}$ = 2.2 Hz, 1H, H₆), 7.77 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.2 Hz, 1H, H₃), 7.57-7.39 (massif, 3H, H₄, H₉, H₁₀), 7.24-7.13 (massif, 2H, H₈, H₁₁).

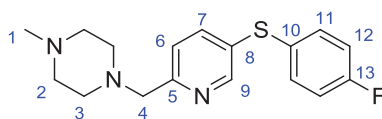
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 192.8 (C₁), 162.85 (d, $^1J_{12-\text{F}}$ = 249.9 Hz, C₁₂), 150.5 (C₂), 148.2 (C₆), 140.6 (C₅), 136.9 (C₉), 135.2 (C₄), 132.7 (d, $^3J_{10-\text{F}}$ = 8.0 Hz, C₁₀), 125.9 (d, $^3J_{8-\text{F}}$ = 3.9 Hz, C₈), 122.0 (C₃), 117.5 (d, $^2J_{7-\text{F}}$ = 18.2 Hz, C₇), 117.2 (d, $^2J_{11-\text{F}}$ = 22.3 Hz, C₁₁).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -106.21 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₂H₈FNOS C (61.79), H (3.46), N (6.00), trouvée C (62.03), H (3.67), N (5.77)

1-((5-((4-fluorophenyl)thio)pyridin-2-yl)methyl)-4-methylpiperazine (III-47a)



A une solution de 5-((4-fluorophenyl)thio)picolinaldehyde (594 mg, 2.54 mmol, 1 eq.) dans du dichlorométhane anhydre sont ajoutés sous azote, à 0°C, la N-méthylpiperazine (0.31 mL, 2.80 mmol, 1.1 eq.) puis le NaBH(OAc)₃ (1.08 g, 5.09 mmol, 2 eq.). Le mélange est ramené à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner un solide jaune (75 %).

Pf < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, ⁴J₇₋₉ = 2.2 Hz, ⁵J₆₋₉ = 0.9 Hz, 1H, H₉), 7.72 (dd, ³J₆₋₇ = 8.1 Hz, ⁴J₇₋₉ = 2.4 Hz, 1H, H₇), 7.59 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 8.8 Hz, ⁴J_{11-F} = 5.2 Hz, 1H, H₁₁), 7.53 (m, 1H, H₆), 7.24 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 8.6 Hz, ³J_{12-F} = 8.6 Hz, 2H, H₁₂), 3.84 (s, 2H, H₄), 2.75-2.69 (massif, 8H, H₂, H₃), 2.49 (s, 3H, H₁).

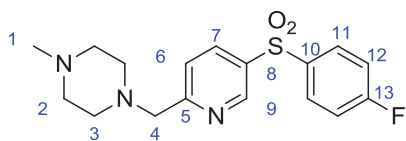
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 162.6 (d, ¹J_{13-F} = 248.7 Hz, C₁₃), 157.1 (C₅), 150.1 (C₉), 138.0 (C₇), 134.2 (d, ³J_{11-F} = 8.2 Hz, C₁₁), 131.9 (C₈), 129.1 (d, ⁴J_{10-F} = 3.4 Hz, C₁₀), 123.6 (C₆), 116.7 (d, ²J_{12-F} = 22.0 Hz, C₁₂), 64.0 (C₄), 55.0 (C₂ ou C₃), 53.2 (C₂ ou C₃), 46.0 (C₁).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -113.53 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₇H₂₀FN₃S : C (64.32), H (6.35), N (13.24), trouvée C (64.24), H (6.73), N (12.89)

1-((5-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-methylpiperazine (III-44a)



A une solution de 1-((5-((4-fluorophenyl)thio)pyridin-2-yl)methyl)-4-methylpiperazine (595 mg, 1.87 mmol, 1 eq.) dans un mélange THF/tBuOH 4/1 est ajouté le NMO (659 mg, 5.62 mmol, 3 eq.) puis le OsO₄ (2.5 % dans tBuOH, 2.84 mL, 0.28 mmol, 0.15 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24h. Une solution de Na₂SO₃ à 10 % est ajoutée au milieu réactionnel puis le THF et le tBuOH sont évaporés sous pression réduite. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée deux fois à l'eau. La phase organique est ensuite acidifiée avec une solution de HCl 1M. Après extraction, la phase aqueuse est neutralisée avec une solution de NaHCO₃ puis extraite au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner un solide beige (38 %).

Pf = 121°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.98 (d, ⁴J₇₋₉ = 2.4 Hz, 1H, H₉), 8.08 (dd, ³J₆₋₇ = 8.2 Hz, ⁴J₇₋₉ = 2.4 Hz, 1H, H₇), 7.92 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 8.9 Hz, ⁴J_{11-F} = 5.0 Hz, 2H, H₁₁), 7.55 (d, ³J₆₋₇ = 8.3 Hz, 1H, H₆), 7.15 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 8.9 Hz, ³J_{12-F} = 8.1 Hz, 2H, H₁₂), 3.65 (s, 2H, H₄), 2.49-2.45 (massif, 8H, H₂, H₃), 2.22 (s, 3H, H₁).

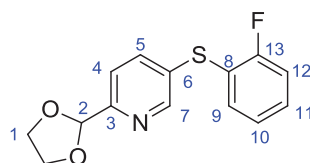
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 166.05 (d, ¹J_{13-F} = 256.1 Hz, C₁₃), 164.8 (C₅), 148.5 (C₉), 137.4 (d, ⁴J_{10-F} = 3.2 Hz, C₁₀), 136.7 (C₈), 135.9 (C₇), 131.0 (d, ³J_{11-F} = 9.7 Hz, C₁₁), 123.5 (C₆), 117.3 (d, ²J_{12-F} = 22.8 Hz, C₁₂), 64.3 (C₄), 55.3 (C₂ ou C₃), 53.6 (C₂ ou C₃), 46.3 (C₁)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -103.59 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₇H₂₀FN₃O₂S C (58.43), H (5.77), N (12.03), trouvée C (58.67), H (5.89), N (12.37)

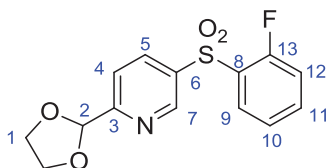
2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-((2-fluorophenyl)thio)pyridine (III-48b)



Une solution de 5-((2-fluorophenyl)thio)picolinaldehyde (900 mg, 3.86 mmol, 1 eq.), ethane-1,2-diol (0.43 mL, 7.72 mmol, 2 eq.) et APTS (199 mg, 1.16 mmol, 0.3 eq.) dans le toluene est chauffé au reflux dans un appareil de Dean-Stark pendant 2h30. Le mélange est refroidit à température ambiante puis une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est directement engagé dans l'étape d'oxydation.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.53 (d, ⁴J₅₋₇ = 2.4 Hz, 1H, H₇), 7.63 (dd, ³J₄₋₅ = 8.2 Hz, ⁴J₅₋₇ = 2.3 Hz, 1H, H₅), 7.45 (dd, ³J₄₋₅ = 8.4 Hz, ⁵J₄₋₇ = 0.9 Hz, 1H, H₄), 7.35 (m, 2H, H₁₀, H₁₁), 7.18-7.07 (m, 2H, H₉, H₁₂), 5.83 (s, 1H, H₂), 4.11 (m, 4H, H₁)

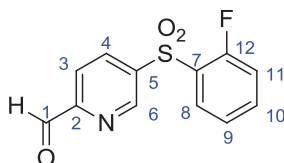
2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyridine



A une solution de magnesium monoperoxyphthalate (4.5 g, 9.12 mmol, 2.2 eq.) dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1 à 0°C est ajouté goutte à goutte une solution de 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-((2-fluorophenyl)thio)pyridine (1.15 g, 4.15 mmol, 1 eq.) dans le dichlorométhane. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant la nuit. Une solution à 10 % de sulfite de sodium est ajoutée et le milieu réactionnel est agité pendant trente minutes. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est directement engagé dans l'étape de déprotection du dioxolane.

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.14 (dd, $^4J_{5-7} = 2.3$, $^5J_{4-7} = 1.1$ Hz, 1H, H_7), 8.34 (ddd, $^3J_{4-5} = 8.3$ Hz, $^4J_{5-7} = 2.3$, 1H, H_5), 8.09 (ddd, $^3J_{9-10} = 7.9$ Hz, $^4J_{9-F} = 7.0$, $^4J_{9-11} = 1.8$ Hz, 1H, H_9), 7.70 (dd, $^3J_{4-5} = 8.3$, $^4J_{4-7} = 0.8$ Hz, 1H, H_4), 7.61 (dddd, $^3J_{10-11} = 8.4$ Hz, $^3J_{11-12} = 7.5$ Hz, $^4J_{11-F} = 5.0$ Hz, $^4J_{9-11} = 1.8$ Hz, 1H, H_{11}), 7.34 (ddd, $^3J_{9-10} = 7.7$ Hz, $^3J_{10-11} = 7.7$, $^4J_{10-12} = 1.1$ Hz, 1H, H_{10}), 7.12 (ddd, $^3J_{12-F} = 10.1$ Hz, $^3J_{11-12} = 8.3$ Hz, $^4J_{10-12} = 1.1$ Hz, 1H, H_{12}), 5.88 (s, 1H, H_2), 4.11 (m, 4H, H_1).

5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)picolinaldehyde (III-49b)



A une solution de 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyridine (1.38 g de brut) dans du THF est ajouté 2 mL de HCl 6N. La solution est chauffée à 65°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃ et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Cyclohexane/AcOEt, 8/2) pour donner un solide blanc crème (59 %, rendement sur 3 étapes).

Pf = 105°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 10.13 (d, ⁴J₁₋₃ = 0.9 Hz, 1H, H₁), 9.33 (m, 1H, H₆), 8.48 (d, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, 1H, H₄), 8.15 (m, 1H, H₈), 8.10 (dd, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, ⁴J₃₋₆ = 0.8 Hz, 1H, H₃), 7.67 (m, 1H, H₁₀), 7.40 (ddd, ³J₈₋₉ = 7.7 Hz, ³J₉₋₁₀ = 7.7 Hz, ⁴J₉₋₁₁ = 1.1 Hz, 1H, H₉), 7.16 (ddd, ³J_{11-F} = 9.6 Hz, ³J₁₀₋₁₁ = 8.4 Hz, ⁴J₉₋₁₁ = 1.0 Hz, 1H, H₁₁).

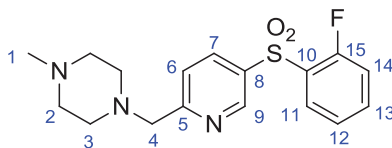
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 191.8 (C₁), 159.2 (d, ¹J_{12-F} = 257.4 Hz, C₁₂), 155.2 (C₂), 149.7 (C₆), 140.6 (C₅), 137.4 (C₄), 137.1 (d, ³J_{10-F} = 8.7 Hz, C₁₀), 129.9 (C₈), 128.2 (d, ²J_{7-F} = 13.7 Hz, C₇), 125.1 (d, ⁴J_{9-F} = 3.8 Hz, C₉), 121.4 (C₃), 117.5 (d, ²J_{11-F} = 20.9 Hz, C₁₁)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.45 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₂H₈FNO₃S : C (54.33), H (3.04), N (5.28), trouvée C (54.48), H (3.38), N (5.09)

1-((5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)methyl)-4-methylpiperazine (III-44b)



A une solution de 5-((2-fluorophenyl)sulfonyl)picolinaldéhyde (590 mg, 2.22 mmol, 1 eq.) dans du dichlorométhane anhydre sont ajoutés sous azote, la N-méthylpipérazine (0.27 mL, 2.45 mmol, 1.1 eq.) puis, au bout de 30 min et à 0°C, le NaBH(OAc)₃ (943 mg, 4.45 mmol, 2 eq.). Le mélange est ramené à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner un solide beige (35 %).

Pf = 91°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.08 (d, ⁴J₇₋₉ = 2.5 Hz, 1H, H₉), 8.24 (m, 1H, H₇), 8.10 (m, 1H, H₁₁), 7.63-7.60 (massif, 2H, H₆, H₁₃), 7.34 (m, 1H, H₁₂), 7.13 (m, 1H, H₁₄), 3.73 (s, 2H, H₄), 2.55-2.49 (massif, 8H, H₂, H₃), 2.29 (s, 3H, H₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 164.8 (C₉), 159.3 (d, ¹J_{15-F} = 257.3 Hz, C₁₅), 149.0 (C₅), 136.6 (C₇), 136.5 (C₈), 135.8 (C₈), 129.8 (C₁₁), 129.1 (d, ²J_{10-F} = 13.8 Hz, C₁₀), 125.0 (d, ⁴J_{12-F} = 3.8 Hz, C₁₂), 123.0 (C₁₃), 117.5 (d, ²J_{14-F} = 21.0 Hz, C₁₄), 64.1 (C₄), 55.0 (C₂ ou C₃), 53.3 (C₂ ou C₃), 46.0 (C₁)

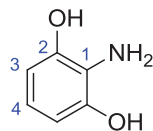
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -107.68 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₇H₂₀FN₃O₂S : C (58.43), H (5.77), N (12.03), trouvée C (58.16), H (5.69), N (11.78)

3.6.3. Ligands de type benzoxazole

2-aminobenzene-1,3-diol (III-51)



Le Pd/C 10% (500 mg, 10 %massique) est introduit dans un ballon et l'éthanol est ajouté lentement à 0°C. H₂ est bullé dans la solution à température ambiante puis le 2-nitroresorcinol (5 g, 32.23 mmol, 1 eq.) en solution dans l'éthanol est ajouté. Le mélange est agité sous H₂ pendant la nuit. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, rincé à l'éthanol puis évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) pour donner un solide beige (63 %, et 31 % du 2-nitroresorcinol sont récupérés).

Pf = 167°C

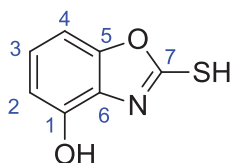
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.85 (s, 1H, OH), 6.43-6.15 (m, 1H, H₃, H₄), 3.86 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 150.1 (C₂), 129.0 (C₁), 121.0 (C₄), 111.8 (C₃)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₆H₇NO₂ : C (57.59), H (5.64), N (11.19), trouvée C (57.67), H (5.55), N (10.89)

2-mercaptobenzo[d]oxazol-4-ol



A une solution de 2-aminobenzène-1,3-diol (2 g, 15.98 mmol, 1 eq.) dans l'éthanol est ajouté le potassium éthyl xanthogénate (5.1 g, 31.97 mmol, 2 eq.) et le mélange est chauffé à 100°C pendant la nuit. Après refroidissement à température ambiante, l'éthanol est évaporé et le résidu est dissout dans l'eau et acidifié à pH 5 avec une solution de HCl 1N puis extrait 3 fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) pour donner un solide beige (75 %).

Pf = 240°C

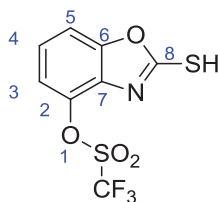
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 10.50 (s, 1H, OH), 7.09 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^3J_{3-4}$ = 8.1 Hz, 1H, H_3), 6.97 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.1 Hz, 1H, H_4), 6.78 (d, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, 1H, H_2), 3.41 (s, 1H, SH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 179.5 (C_7), 149.6 (C_5), 142.4 (C_1), 124.4 (C_3), 119.8 (C_6), 111.4 (C_2), 101.0 (C_4).

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$: C (50.29), H (3.01), N (8.38), trouvée C (50.13), H (2.85), N (8.12)

2-mercaptobenzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-53)



A une solution de 2-mercaptobenzo[d]oxazol-4-ol (500 mg, 2.99 mmol, 1 eq.) dans le dichlorométhane est ajouté la pyridine anhydre (0.48 mL, 5.98 mmol, 2 eq.) à 0°C. Une solution d'anhydride trifluorométhanesulfonique (0.60 mL, 3.59 mmol, 1.2 eq.) dans le dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte au mélange. Après addition totale de l'anhydride trifluorométhanesulfonique, le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min. Le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (pentane/AcOEt, 9/1) pour donner un solide beige (60 %).

Pf = 106°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.57 (dd, ³J₄₋₅ = 8.3 Hz, ⁴J₃₋₅ = 0.8 Hz, 1H, H₅), 7.41 (dd, ³J₄₋₅ = 8.3 Hz, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, 1H, H₄), 7.30 (dd, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, ⁴J₃₋₅ = 0.8 Hz, 1H, H₃).

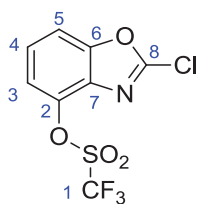
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 162.1 (C₈), 154.4 (C₆), 139.3 (C₂), 135.4 (C₇), 126.2 (C₄), 118.9 (q, ¹J_{1-F} = 314.8 Hz, C₁), 118.4 (C₃), 111.4 (C₅)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -73.32 (s)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₈H₄F₃NO₄S₂ : C (32.11), H (1.35), N (4.68), trouvée C (32.27), H (1.27), N (4.34)

2-chlorobenzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-50)



A une solution de 2-mercaptobenzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (1 g, 3.34 mmol, 1 eq.) dans SOCl_2 est ajouté goutte à goutte à 0°C le DMF (0.26 mL, 3.34 mmol, 1 eq.). Le mélange est agité à 0°C pendant 2h. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (pentane/AcOEt, 9/1) pour donner un solide blanc (74 %).

Pf = 40°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 7.57 (d, $^3J_{4-5}$ = 8.3 Hz, 1H, H_5), 7.44 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.4 Hz, $^3J_{4-5}$ = 8.3 Hz, 1H, H_4), 7.32 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 153.4 (C_6), 153.1 (C_8), 139.2 (C_2), 134.7 (C_7), 126.3 (C_4), 119.1 (q, $^1J_{1-F}$ = 323.32, C_1), 118.5 (C_3), 111.2 (C_5)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -73.28 (s)

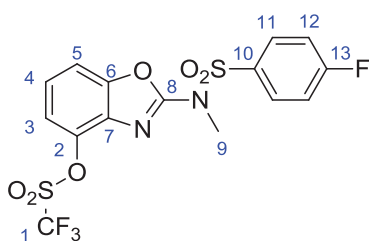
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_8\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$: C (31.86), H (1.00), N (4.64), trouvée C (32.11), H (0.63), N (4.38)

Procédure générale de couplage des sulfonamides :

A une solution de NaH (60 % dans l'huile, 1 eq.) dans le THF anhydre sous azote sont ajoutés à 0°C le 2-chlorobenzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (1 eq.) et le sulfonamide (1.1 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane, lavé à l'eau, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

2-(4-fluoro-N-methylphenylsulfonamido)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-54a)



Colonne : Pentane/AcOEt 9/1

Rendement : 81 %

Solide blanc

Pf = 92°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.09 (dd, ³J₁₁₋₁₂ = 9.0 Hz, ⁴J_{11-F} = 5.0 Hz, 1H, H₁₁), 7.36 (dd, ³J₄₋₅ = 8.0, ⁴J₃₋₅ = 1.0 Hz, 1H, H₅), 7.23-7.05 (massif, 3H, H₃, H₄, H₁₂), 3.55 (s, 3H, H₉)

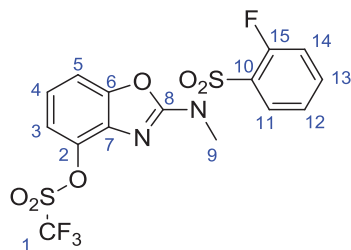
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 166.47 (d, ¹J_{13-F} = 257.5 Hz, C₁₃), 157.5 (C₈), 150.9 (C₆), 138.7 (C₂), 134.8 (C₇), 133.8 (d, ⁴J_{10-F} = 3.3 Hz, C₁₀), 132.0 (d, ³J_{11-F} = 9.8 Hz, C₁₁), 124.0 (C₄), 119.1 (q, ¹J_{1-F} = 322.0 Hz, C₁), 118.0 (C₃), 117.0 (d, ²J_{12-F} = 22.8 Hz, C₁₂), 110.6 (C₅), 36.1 (C₉)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -73.65 (s), -102.61 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₅H₁₀F₄N₂O₆S₂ : C (39.65), H (2.22), N (6.17), trouvée C (39.38), H (2.36), N (6.42)

2-(2-fluoro-N-methylphenylsulfonamido)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-54b)



Colonne : Pentane/AcOEt 9/1

Rendement : 89 %

Solide blanc

Pf = 133°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.23 (ddd, $^3J_{11-12} = 7.4$ Hz, $^3J_{12-13} = 7.4$ Hz, $^4J_{12-14} = 1.8$ Hz, 1H, H₁₂), 7.64 (m, 1H, H₁₃), 7.40-7.36 (massif, 2H, H₅, H₁₁), 7.24 – 7.12 (massif, 3H, H₃, H₄, H₁₄), 3.75 (s, 3H, H₉)

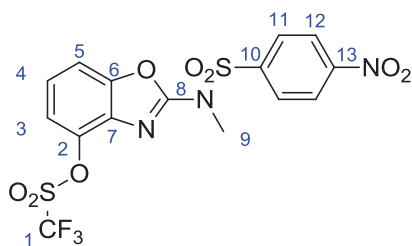
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 159.4 (d, $^1J_{15-\text{F}} = 257.1$ Hz, C₁₅), 157.4 (C₈), 151.0 (C₆), 138.7 (C₂), 136.9 (d, $^3J_{13-\text{F}} = 8.7$ Hz, C₁₃), 134.6 (C₇), 132.9 (C₁₂), 126.4 (d, $^2J_{10-\text{F}} = 13.4$ Hz, C₁₀), 125.1 (d, $^3J_{11-\text{F}} = 3.7$ Hz, C₁₁), 123.9 (C₄), 119.1 (q, $^1J_{1-\text{F}} = 318.1$ Hz, C₁), 118.1 (C₃), 117.6 (d, $^2J_{14-\text{F}} = 20.9$ Hz, C₁₄), 110.6 (C₅), 36.1 (C₉)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -73.65 (s), -109.06 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₅H₁₀F₄N₂O₆S₂ : C (39.65), H (2.22), N (6.17), trouvée C (39.53), H (2.11), N (6.23)

2-(N-methyl-4-nitrophenylsulfonamido)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-54c)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 77 %

Solide blanc

Pf = 126°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.37 (massif, 2H, H_{11} , H_{12}), 7.45 (dd, $^3J_{4-5} = 8.2$ Hz, $^4J_{3-5} = 0.9$ Hz, 1H, H_5), 7.27 (dd, $^3J_{3-4} = 8.2$ Hz, $^3J_{4-5} = 8.2$ Hz, 1H, H_4), 7.19 (d, $^3J_{3-4} = 8.2$ Hz, 1H, H_3), 3.68 (s, 1H, H_9)

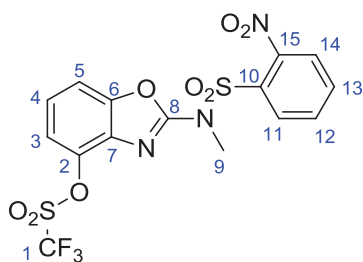
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.9 (C_8), 151.3 (C_{13}), 150.8 (C_6), 143.1 (C_{10}), 138.7 (C_2), 134.6 (C_7), 130.6 (C_{11}), 124.7 (C_{12}), 124.5 (C_4), 118.8 (q, $^1J_{1-F} = 321.2$, C_1), 118.1 (C_3), 110.8 (C_5), 36.2 (C_9)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -73.65 (s)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$: C (37.43), H (2.09), N (8.73), trouvée C (37.68), H (1.98), N (8.50)

2-(N-methyl-2-nitrophenylsulfonamido)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-54d)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 75 %

Solide blanc crème

Pf = 147°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.75 (dd, $^3J_{13-14} = 7.8$ Hz, $^4J_{12-14} = 1.4$ Hz, 1H, H_{14}), 7.91-7.69 (massif, 3H, H_{11} , H_{12} , H_{13}), 7.45 (dd, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, $^4J_{3-5} = 0.9$ Hz, 1H, H_5), 7.23 (dd, $^3J_{3-4} = 8.2$ Hz, $^3J_{4-5} = 8.2$ Hz, 1H, H_4), 7.16 (dd, $^3J_{3-4} = 8.4$ Hz, $^4J_{3-5} = 0.9$ Hz, 1H, H_3), 3.75 (s, 3H, H_9)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.9 (C_8), 150.7 (C_6), 148.4 (C_{15}), 138.6 (C_2), 136.4 (C_{14}), 135.5 (C_{12}), 135.1 (C_7), 132.7 (C_{13}), 131.4 (C_{10}), 124.8 (C_{11}), 124.0 (C_4), 119.1 (q, $^1J_{1-F} = 320.46$ Hz, C_1), 117.9 (C_3), 110.7 (C_5), 35.8 (C_9)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = - 73.82 (s)

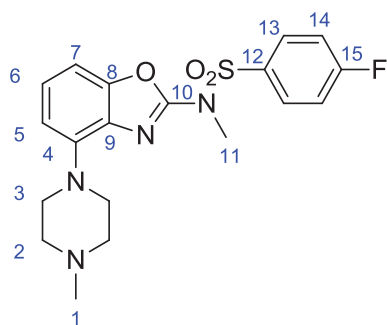
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$: C (37.43), H (2.09), N (8.73), trouvée C (37.29), H (2.16), N (9.01)

Protocole générale de couple de la pipérazine :

Dans un ballon inerté sous azote est ajouté du toluène anhydre et de l'azote est bullé pendant cinq minutes. Le Pd_2dba_3 (0.05 eq.) et la DavePhos (0.1 eq.) sont ensuite ajoutés et de l'azote est à nouveau bullé dans la solution pendant cinq minutes. Le Cs_2CO_3 (1.4 eq.), la N-méthylpipérazine (1.4 eq.) et le benzoxazole d'intérêt (1 eq.) sont enfin ajoutés et le mélange est porté au reflux du toluène pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

4-fluoro-N-méthyl-N-(4-(4-méthylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)benzenesulfonamide ((III-56a))



Colonne : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1

Rendement : 79 %

Glu brune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.05 (dd, $^3J_{13-14} = 9.0$ Hz, $^4J_{13-F} = 5.1$ Hz, 1H, H_{13}), 7.19 (dd, $^3J_{13-14} = 8.6$ Hz, $^3J_{14-F} = 8.6$ Hz, 1H, H_{14}), 7.11 (m, 1H, H_6), 6.99 (m, 1H, H_7), 6.65 (d, $^3J_{5-6} = 8.2$ Hz, 1H, H_5), 3.57 (s, 3H, H_{11}), 3.49 (m, 4H, H_3), 2.68 (m, 4H, H_2), 2.41 (s, 3H, H_1)

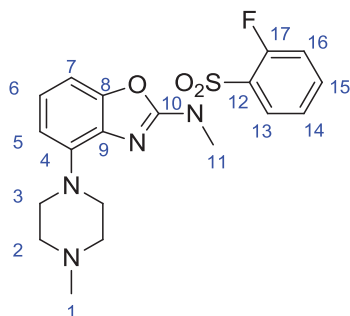
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 166.2 (d, $^1J_{15-F} = 256.9$ Hz, C_{15}), 154.0 (C_{10}), 150.8 (C_8), 142.9 (C_4), 134.4 (d, $^4J_{12-F} = 3.3$ Hz, C_{12}), 131.6 (C_9), 131.4 (d, $^3J_{13-F} = 9.6$ Hz, C_{13}), 124.9 (C_6), 116.8 (d, $^2J_{14-F} = 22.8$ Hz, C_{14}), 110.8 (C_5), 102.8 (C_7), 55.4 (C_2), 49.4 (C_3), 46.5 (C_1), 36.4 (C_{11})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -103.27 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C (56.42), H (5.23), N (13.85), trouvée C (56.18), H (5.57), N (13.91)

2-fluoro-N-methyl-N-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)benzenesulfonamide (III-56b)



Colonne : CH₂Cl₂/MeOH 9/1

Rendement : 60 %

Glu brune

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.15 (m, 1H, H₁₄), 7.61 (m, 1H, H₁₃), 7.32 (dd, ³J₁₄₋₁₅ = 7.7 Hz, ³J₁₅₋₁₆ = 7.7 Hz, 1H, H₁₅), 7.17 (m, 1H, H₁₆), 7.06 (m, 1H, H₆), 6.92 (m, 1H, H₇), 6.61 (d, ³J₅₋₆ = 8.2 Hz, 1H, H₅), 3.72 (s, 3H, H₁₁), 3.45 (m, 4H, H₃), 2.68 (m, 4H, H₂), 2.43 (s, 3H, H₁)

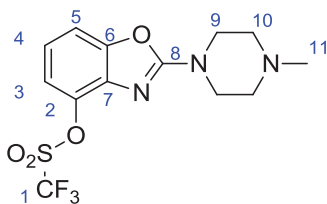
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 159.4 (d, ¹J_{17-F} = 257.0 Hz, C₁₇), 153.7 (C₁₀), 150.6 (C₈), 142.6 (C₄), 136.5 (d, ³J_{13-F} = 8.6 Hz, C₁₃), 132.4 (C₁₄), 131.5 (C₉), 127.2 (d, ²J_{12-F} = 13.8 Hz, C₁₂), 124.6 (C₆), 124.6 (C₁₅), 117.6 (d, ²J_{16-F} = 21.0 Hz, C₁₆), 110.7 (C₅), 102.8 (C₇), 55.3 (C₂), 49.1 (C₃), 46.3 (C₁), 36.1 (C₁₁)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -108.88 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₉H₂₁FN₄O₃S : C (56.42), H (5.23), N (13.85), trouvée C (56.21), H (5.44), N (13.74)

2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-55)



A une solution de 2-(N-methyl-4-nitrophenylsulfonamido)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) dans le toluène est ajouté du Cs_2CO_3 (95 mg, 0.29 mmol, 1.4 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther, filtré sur célite, rincé à l'éther et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner une huile brune (52 %).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 7.23 (dd, $^3J_{4-5} = 7.9$ Hz, $^4J_{3-5} = 1.0$ Hz, 1H, H_5), 7.06 (m, 1H, H_3), 6.98 (dd, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, $^3J_{4-5} = 8.2$ Hz, 1H, H_4), 3.74 (m, 4H, H_9), 2.52 (m, 4H, H_{10}), 2.35 (s, 3H, H_{11})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 163.0 (C_8), 151.0 (C_6), 137.2 (C_7), 137.2 (C_2), 120.6 (C_4), 119.2 (q, $^1J_{1-F} = 319.6$ Hz, C_1), 117.3 (C_3), 109.2 (C_5), 54.5 (C_{10}), 46.6 (C_9), 45.8 (C_{11}).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -73.72 (s)

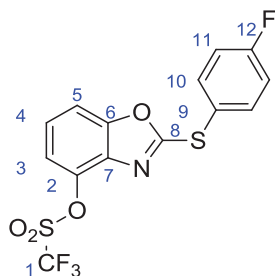
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ C (42.74), H (3.86), N (11.50), trouvée C (42.89), H (3.68), N (11.23)

Protocole général de couplage de thiol :

A une solution de 2-chlorobenzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (1 eq.) dans le DMF est ajouté le thiol (1.1 eq.) puis le mélange est chauffé à 90°C pendant 2h. Le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

2-((4-fluorophenyl)thio)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-57a)



Colonne : 95/5 Pentane/AcOEt

Rendement : 79 %

Solide blanc

Pf < 40°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 7.71 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 9.0 Hz, ⁴J_{10-F} = 5.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.44 (dd, ³J₄₋₅ = 8.1 Hz, ⁴J₃₋₅ = 0.9 Hz, 1H, H₅), 7.29 (m, 1H, H₄), 7.22 (m, 1H, H₃), 7.17 (m, 1H, H₁₁)

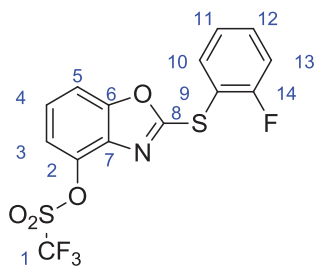
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 166.1 (C₈), 164.4 (d, ¹J_{12-F} = 251.7 Hz, C₁₂), 153.9 (C₆), 138.7 (C₂), 137.5 (d, ³J_{10-F} = 8.8 Hz, C₁₀), 135.4 (C₇), 124.8 (C₄), 121.6 (d, ⁴J_{9-F} = 3.4 Hz, C₉), 117.9 (C₃), 117.3 (d, ²J_{11-F} = 22.4 Hz, C₁₁), 110.7 (C₅)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -73.32 (s), -109.9 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₄H₇F₄NO₄S₂ : C (42.75), H (1.79), N (3.56), trouvée C (43.04), H (1.54), N (3.28)

2-((2-fluorophenyl)thio)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-57b)



Colonne : Pentane/AcOEt 95/5

Rendement : 77 %

Solide blanc

Pf = 62°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 7.69 (ddd, $^3J_{10-11} = 7.5$ Hz, $^3J_{11-12} = 7.5$ Hz, $^4J_{11-13} = 1.8$ Hz, 1H, H_{11}), 7.49 (m, 1H, H_{10}), 7.39 (dd, $^3J_{4-5} = 8.2$ Hz, $^4J_{3-5} = 0.9$ Hz, 1H, H_5), 7.27-7.16 (massif, 4H, H_3 , H_4 , H_{12} , H_{13}).

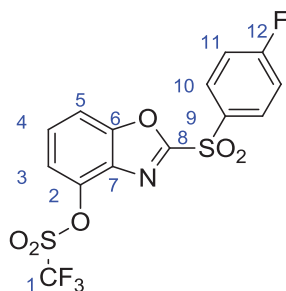
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 164.4 (C_8), 162.5 (d, $^1J_{14-\text{F}} = 251.4$ Hz, C_{14}), 153.6 (C_6), 138.4 (C_2), 136.7 (C_{11}), 135.0 (C_7), 133.0 (d, $^3J_{10-\text{F}} = 8.1$ Hz, C_{10}), 125.1 (d, $^3J_{12-\text{F}} = 3.9$ Hz, C_{12}), 124.4 (C_4), 118.7 (q, $^1J_{1-\text{F}} = 321.8$ Hz, C_1), 117.6 (C_3), 116.6 (d, $^2J_{13-\text{F}} = 22.2$ Hz, C_{13}), 113.5 (d, $^2J_{9-\text{F}} = 18.2$ Hz, C_9), 110.4 (C_5)

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -72.86 (s), -105.13 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}_4\text{S}_2$: C (42.75), H (1.79), N (3.56), trouvée C (42.86), H (1.88), N (3.69)

2-((4-fluorophenyl)sulfonyl)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (III-58a)



A une solution de 2-((4-fluorophenyl)thio)benzo[d]oxazol-4-yl trifluoromethanesulfonate (300 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) dans le dichloromethane est ajouté l'acide méta-chloroperbenzoïque (296 mg, 1.72 mmol, 1.1 eq.) et le mélange est agité à température ambiante pendant la nuit. Deux produits se sont formés. Du MMPP (200 mg, 0.40 mmol, 0.5 eq.) et du méthanol sont ajoutés au mélange puis laissé sous agitation pendant 48h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution à 10 % de thiosulfate de sodium puis avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (Pentane/AcOEt, 95/5) pour donner un solide blanc (68 %).

Pf < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.21 (dd, ³J₁₀₋₁₁ = 8.9 Hz, ⁴J_{10-F} = 4.9 Hz, 1H, H₁₀), 7.69 (m, 1H, H₅), 7.61 (dd, ³J₃₋₄ = 8.3 Hz, ³J₄₋₅ = 8.3 Hz, 1H, H₄), 7.41 (dd, ³J₃₋₄ = 8.0 Hz, ⁴J₃₋₅ = 0.9 Hz, 1H, H₃), 7.32 (dd, ³J_{11-F} = 9.0 Hz, ³J₁₀₋₁₁ = 8.0 Hz, 1H, H₁₁)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 167.5 (d, ¹J_{12-F} = 260.1 Hz, C₁₂), 161.1 (C₈), 152.8 (C₆), 141.2 (C₂), 133.4 (C₇), 133.1 (d, ⁴J_{9-F} = 3.0 Hz, C₉), 133.0 (d, ³J_{10-F} = 10.2 Hz, C₁₀), 129.3 (C₄), 119.5 (C₃), 119.1 (q, ¹J_{1-F} = 320.7 Hz, C₁), 117.7 (d, ²J_{11-F} = 22.9 Hz, C₁₁), 112.8 (C₅)

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : δ (ppm) = -73.02 (s), -99.80 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₄H₇F₄NO₆S₂ : C (39.53), H (1.66), N (3.29), trouvée C (39.42), H (1.70), N (3.24)

Chapitre 4. Couplage désulfonylant d'arylsulfonates avec des hétéroaromatiques halogénés

4.1. Bibliographie

Suite à la mise en évidence d'une désulfonylation dans le chapitre 3.2.1.2.2, lors d'un couplage au palladium entre la 8-chloro-3-iodoquinoline et le phénylsulfinate de sodium, cette réaction intéressante et très peu décrite à ce moment là a été étudiée et optimisée. Les résultats seront analysés et commentés dans les prochains paragraphes après une présentation bibliographique.

4.1.1. Formation de biarylsulfone par catalyse métallique

Jusqu'à très récemment, les arylsulfonates de sodium ont principalement été utilisés pour la formation d'aryl- ou de biarylsulfones. Suzuki et Abe sont parmi les premiers à décrire en 1995 un couplage au CuI en quantité stœchiométrique permettant la formation de biarylsulfones dissymétriques.¹⁴² Sur cette lancée, Wang décrit en 2002 le premier couplage au cuivre catalytique en présence d'un ligand : la DMEDA.¹⁴³ Ces travaux sont suivis par ceux de Ma¹⁴⁴ qui en 2004 propose un système catalytique en présence de CuI et de ligands issus d'acides aminés qui donne des résultats similaires à ceux de Wang.

Au début des années 2000, la catalyse au palladium est testée par le groupe de Cacchi pour accéder à des biarylsulfones à partir d'arylsulfinate de sodium (Schéma 51).¹⁴⁵

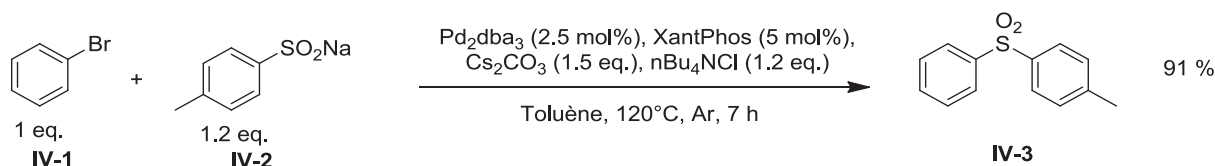


Schéma 51 : Couplage sulfonyle mis au point par Cacchi¹⁴⁵

4.1.2. Première désulfonylation par catalyse au palladium

En 1970, Garves¹⁴⁶ est le premier à montrer que l'addition de sels de palladium stœchiométriques (Na_2PdCl_4) sur des sels d'acides sulfiniques aromatiques dans l'eau conduit à la

¹⁴² H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6239

¹⁴³ J.M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4423

¹⁴⁴ W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2696

¹⁴⁵ S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5608

¹⁴⁶ K. Garves, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3273

libération de SO₂ pour former des biphényles. En présence d'un agent oxydant tel que CuCl₂, Garves démontre qu'une quantité catalytique de palladium (10 mol%) est suffisante.

4.1.3. Couplage désulfonylant à partir de chlorures de sulfonyle

En 1989, Miura¹⁴⁷ met en évidence un couplage de type Heck désulfonylant à partir d'un chlorure de phénylesulfonyle et d'esters acryliques en présence de palladium (PdCl₂(PhCN)₂), ainsi qu'une base et un catalyseur de transfert de phase. Les chlorures de sulfonyle dans de tels couplages inspire Vogel et Dubbaka qui publieront dans les années 2000 de nombreux couplage désulfonylant de type Stille, Negishi et Suzuki ou encore avec des magnésiens toujours par catalyse au palladium en présence d'une phosphine.¹⁴⁸

4.1.4. Essor des couplages désulfonylants par catalyse au palladium

Il a fallu attendre 2011 pour que les couplages désulfonylants par catalyse au palladium à partir d'arylsulfonates de sodium prennent leur essor, principalement grâce à des études effectuées en Chine. Le groupe de Deng¹⁴⁹ a repris le modèle de Miura pour coupler des arylsulfonates de sodium sur des acrylates, en s'inspirant des réactions de type Heck décarboxylante déjà décrites par Myers en 2002.¹⁵⁰ Ainsi Deng observe la désulfonylation en présence de palladium, phosphine et d'un oxydant permettant de réoxyder le palladium(0) en palladium(II) qui est l'espèce active du cycle catalytique.

Deng élargit par la suite l'application de cette désulfonylation à la synthèse de biarylcétones par addition de sulfinate sur des nitriles, à l'addition 1,4 sur des cétones α,β -insaturées et à la C-H arylation d'hétérocycles **IV-4** de type azole en position 2 (indole et benzothiazole, Schéma 52). Lors de cette C-H arylation la présence d'un ligand ne s'avère pas nécessaire.¹⁵¹

¹⁴⁷ M. Miura, H. Hashimoto, K. Itoh, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 975

¹⁴⁸ a) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15292, b) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 95, c) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3345, d) C.M. Rao Volla, S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 504

¹⁴⁹ X. Zhou, J. Luo, J. Liu, S. Peng, G-J. Deng, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1432

¹⁵⁰ A. Myers, D. Tanaka, M.R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11250

¹⁵¹ a) J. Liu, X. Zhou, H. Rao, F. Xiao, C-J. Li, G-J. Deng, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 7996, b) R. Chen, S. Liu, X. Liu, L. Yang, G-J. Deng, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7675, c) M. Wu, J. Luo, F. Xiao, S. Zhang, G-J. Deng, H-A. Luo, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 335, d) W. Chen, X. Zhou, F. Xiao, J. Luo, G-J. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4347

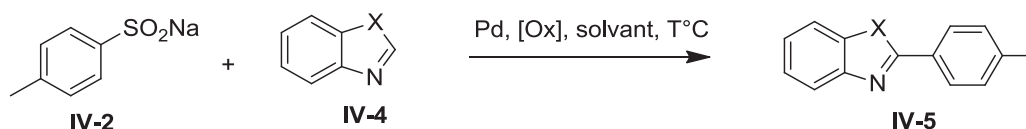


Schéma 52 : Conditions générales de couplage désulfonyle de benzazoles

You et Wang,¹⁵² inspirés par Deng, ont ainsi appliqué ces conditions à d'autres noyaux azoles tel que la caféine (qui présente un imidazole) et benzoxazole. Ils ont aussi travaillé sur le benzofurane, mettant encore en évidence la nécessité d'un sel de cuivre, en plus du catalyseur au palladium, qui joue le rôle d'oxydant dans le cycle catalytique.

4.1.5. Couplage désulfonyle avec des halogéno-aromatiques

En 1990, Sato¹⁵³ est le premier à montrer qu'une désulfonation entre un aromatique bromé **IV-6** (ou chloré) et un arylsulfinate de sodium **IV-2** en présence de palladium et d'une phosphine est possible à 150°C dans la NMP. Il revendique la nécessité d'utiliser un piègeur de SO₂ tel que CaO afin de favoriser la réaction (Schéma 53).

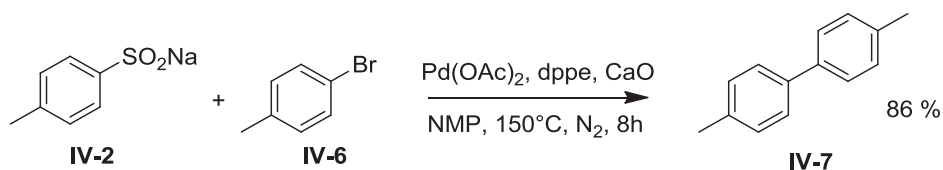


Schéma 53 : 1er couplage désulfonyle mis au point par Sato

Parmi tous les substrats décrits dans ce brevet, la 3-bromopyridine est le seul hétérocycle halogéné conduisant à un bon rendement de 81 % par couplage du tolylsulfinate de sodium.

Depuis, peu des couplages désulfonyle ont été décrits sur des substrats présentant un groupe partant tels que des halogènes ou sulfonates. Duan¹⁵⁴ décrit en 2012 une arylation désulfonyle par clivage de la liaison C-O d'aryltriflates **IV-9** avec des arylsulfonates (Schéma 54). Les conditions de réaction requièrent la présence de palladium et d'une phosphine en quantité catalytique.

¹⁵² a) B. Liu, Q. Guo, Y. Cheng, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 13415, b) M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1926

¹⁵³ K. Sato, T. Okoshi, *EP 0405389 A1*, **1990**

¹⁵⁴ C. Zhou, Q. Liu, R. Zhang, X. Fu, C. Duan, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10468

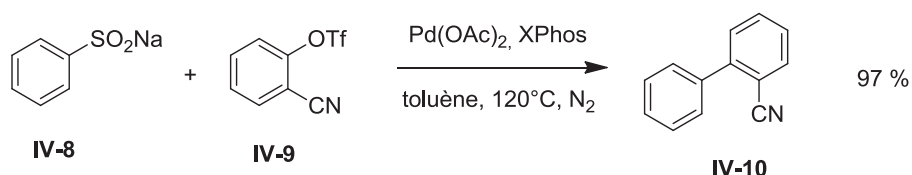


Schéma 54 : Couplages désulfonylants à partir d'aryltriflates

En 2013, le couplage d'un bromobenzène avec un thiophènesulfinate de lithium en présence de $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2]$ décrit par Forgione,¹⁵⁵ permet un couplage désulfonylant. Le brevet de Sato¹⁵⁶ paru en 1990 a fortement inspiré Forgione dans la suite de ses travaux qui publie encore en 2013 une désulfonylation entre un tolyl sulfinate et un bromoaryl en présence de PdCl_2 , dppf, Cs_2CO_3 dans le DMF à 185°C .

4.1.6. Proposition de mécanisme

Ces quelques publications de couplage avec des halogéno-aromatiques font intervenir le même type de mécanisme que dans le cas de la 8-chloro-3-iodoquinoline. Contrairement aux désulfonylations de type Heck et par C-H activation déjà décrites, dont le cycle catalytique nécessite la présence d'un palladium(II), cette réaction nécessite un palladium(0) (Schéma 55).

En effet, la première étape du mécanisme consisterait en une addition oxydante du $\text{Pd}(0)$ sur la 8-chloro-3-iodoquinoline **I** pour donner **II**. Il s'en suivrait une transméallation entre l'espèce palladiée et le phénylsulfinate de sodium. L'espèce **III** formée subirait alors la perte de SO_2 donnant **IV** et enfin l'élimination réductrice conduirait à **V**.

¹⁵⁵ a) S. Sévigny, P. Forgione, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 2256 ; b) S. Sévigny, P. Forgione, *New. J. Chem.*, **2013**, 37, 589

¹⁵⁶ D.H. Ortgies, A. Barthelme, S. Aly, B. Desharnais, S. Rioux, P. Forgione, *Synthesis*, **2013**, 45, 694

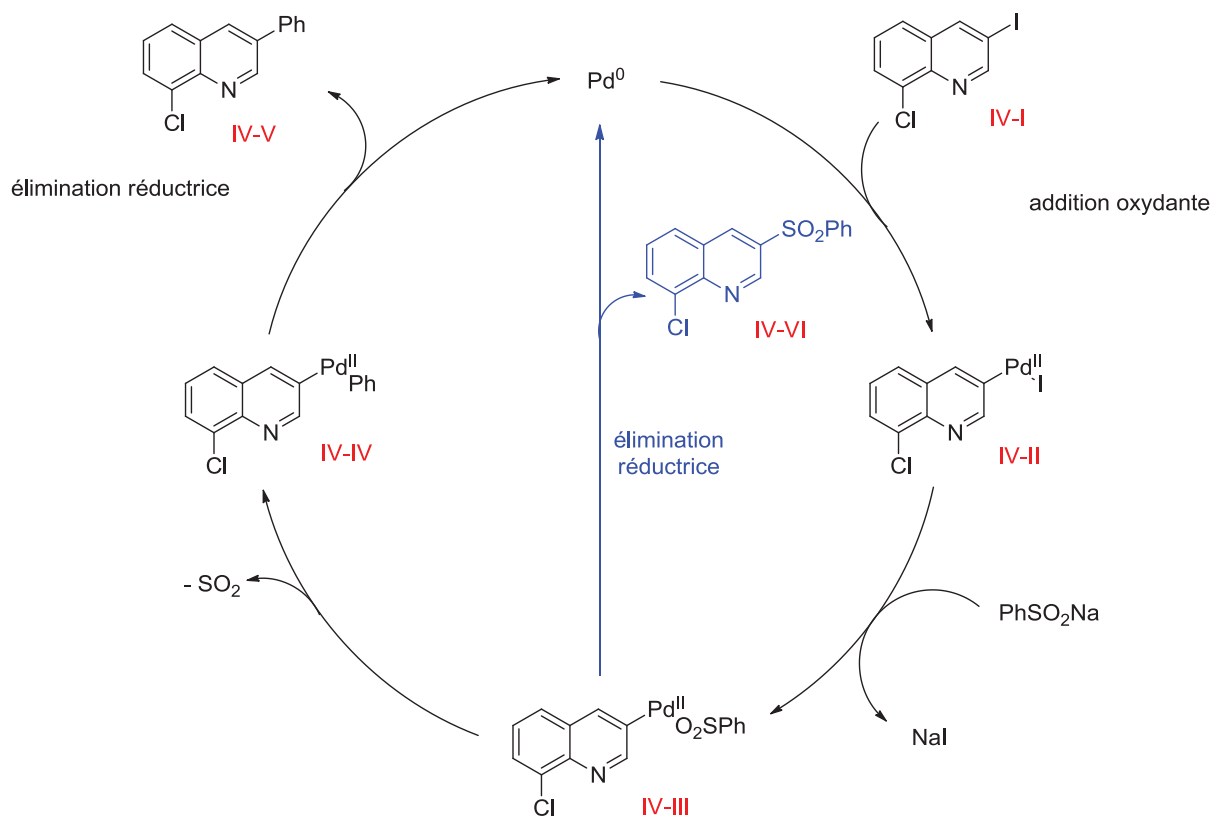


Schéma 55 : Mécanisme proposé

Le produit sulfonyle **IV-VI** serait observé dans le cas où l'espèce **IV-III** ne subirait pas de perte de SO₂ mais directement l'élimination réductrice. L'optimisation de la réaction de désulfonylation observée sur la 8-chloro-3-iodoquinoline va nous permettre de mieux comprendre comment le couplage désulfonylant est favorisé par rapport à la sulfonylation dans ce cycle catalytique et ainsi de mettre au point une nouvelle méthode de couplage carbone-carbone à partir d'arylsulfonates.

4.2. Optimisation du couplage désulfonylant sur la 8-chloro-3-iodoquinoline

Le premier essai réalisé au chapitre 3.2.1.2.2 (Schéma 56), en utilisant les conditions de sulfonylation de Cacchi¹⁴⁵, a permis d'obtenir 31 % de désulfonylation (**IV-12a**) et seulement 12 % de **IV-13a**. A partir de ce premier résultat, nous avons procédé à l'étude de la désulfonylation en modifiant les différents paramètres de la réaction.

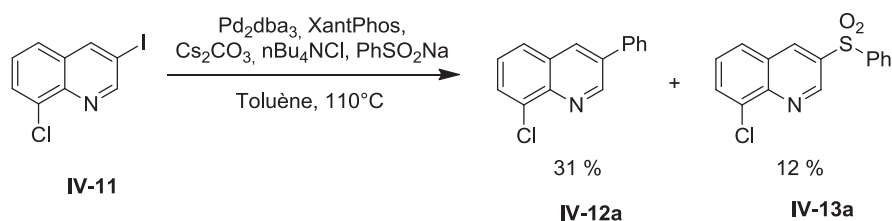
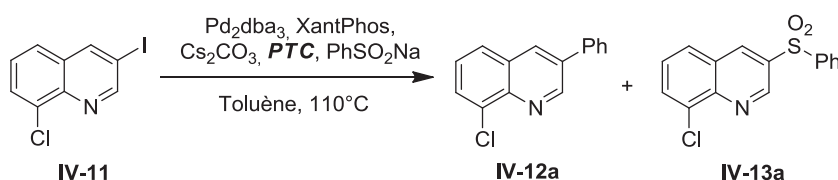


Schéma 56 : Désulfonylation observée au chapitre 3.2.1.2.2

4.2.1. Etude du catalyseur de transfert de phase

Dans un premier temps, Cacchi a démontré que l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase améliorant la réactivité des sulfinates lors de couplage sulfonylant permettait d'augmenter la vitesse de conversion et le rendement de la réaction¹⁴⁵.



Entrée ^a	PTC ^b	IV-12a (%) ^c	IV-13a (%) ^c
1	<i>n</i> Bu ₄ NCl	31	12
2	/	<5	0
3	<i>n</i> Bu ₄ NBr	30	14
4	MeOct ₃ NCl	22	28

^aConditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), XantPhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), PTC (1.2 eq.), toluène (0.5 M), 15h, 110°C

^bPhase Transfer Catalyst, catalyseur de transfert de phase

^cRendement isolé (%)

Tableau 24 : Influence du PTC

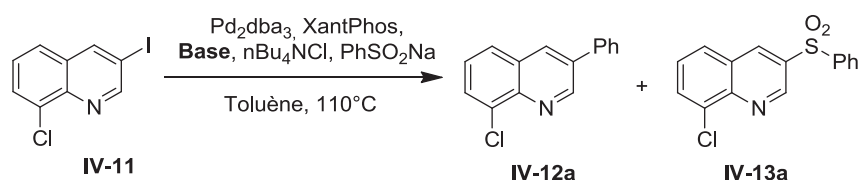
Dans le cas du couplage désulfonylant, la présence d'un catalyseur de transfert de phase est nécessaire à la réaction (Tableau 24, entrée 2). Ce dernier favorise très certainement la solubilisation du sel de sulfinat dans la phase organique. La nature du contre-ion du sel d'ammonium (Cl, Br) ne semble pas avoir d'influence sur le rendement de la réaction ni sur la proportion entre les deux produits formés (entrée 1 et 3).

Lors de couplage de chlorure de sulfonyle avec des oléfines, Miura a démontré que la nature du catalyseur de transfert de phase peut influencer la réaction. L'utilisation d'un catalyseur plus

lipophile augmente considérablement le rendement de couplage désulfonylant¹⁴⁷. Dans notre cas, MeOct₃NCl a montré une augmentation du couplage sulfonylant (entrée 4). Le chlorure de tétrabutylammonium (*n*Bu₄NCl) reste donc le catalyseur de transfert de phase de choix pour cette désulfonylation.

4.2.2. Etude de la base

Différentes bases ont été testées dans le couplage désulfonylant (Tableau 25). Leur influence respectivement observée conduit à conserver Cs₂CO₃ en tant que base pour le reste de l'étude. De plus, celle-ci est plus soluble dans le toluène que K₂CO₃ et K₃PO₄ et donne un rendement légèrement supérieur de 31 %.



Entrée ^a	Base	IV-12a (%) ^b	IV-13a (%) ^b
1	Cs ₂ CO ₃	31	12
2	K ₂ CO ₃	28	11
3	K ₃ PO ₄	28	9

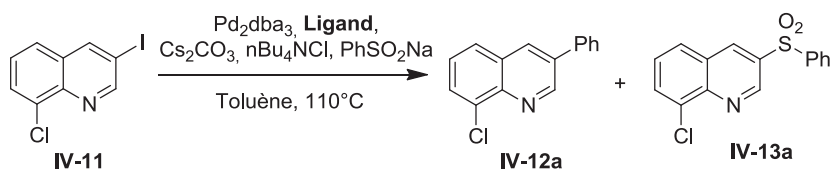
^aConditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), XantPhos (5 mol%), Base (1.5 eq.), *n*Bu₄NCl (1.2 eq.), toluène (0.5 M), 15h, 110°C

^bRendement isolé (%)

Tableau 25 : Influence de la base

4.2.3. Etude du ligand

Lors de l'utilisation de la XantPhos (Tableau 26, entrée 1), la 8-chloro-3-iodoquinoline est entièrement consommée mais le rendement global de produits isolés est seulement de 43 %. Ceci pourrait s'expliquer par l'incapacité du cycle catalytique d'arriver à son terme dû à une trop forte complexation entre le palladium et le réactif.



Entrée ^a	Ligand	IV-11 restant(%) ^b	IV-12a (%) ^b	IV-13a (%) ^b
1	XantPhos	/	31	12
2	XPhos	55	38	7
3	DavePhos	49	41	10
4	BINAP	41	34	5
5	dppf	15	35	16
6	DavePhos ^c	68	24	8

^aConditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), Ligand (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), toluène (0.5 M), 15h, 110°C

^bRendement isolé (%)

^cPd(OAc)₂ au lieu de Pd₂dba₃

Tableau 26 : Influence du ligand

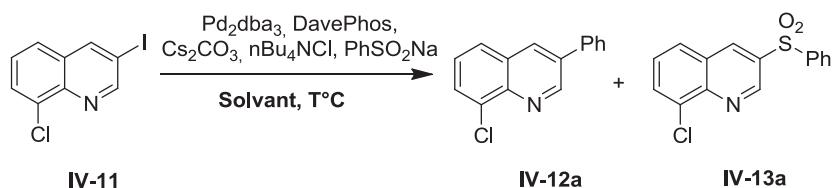
L'utilisation de biarylphosphines telles que la XPhos et la DavePhos (entrées 2 et 3) montre une conversion autour de 50 % avec un recyclage total du réactif. Les réactions au BINAP et dppf (entrées 4 et 5) n'ont pas montré d'amélioration du rendement en produit désulfonylé par rapport aux deux phosphines précédentes. La DavePhos donne les meilleurs rendements et conversions de désulfonylation et sera, par conséquent, le ligand utilisé pour la poursuite de l'étude.

De plus, l'utilisation de Pd(OAc)₂ (entrée 6) montre une moins bonne conversion et confirme donc le choix d'utiliser le Pd₂dba₃ comme source directe de palladium(0).

4.2.4. Influence du solvant et de la température

La nature du solvant et de la température pouvant jouer sur la cinétique et la sélectivité de la réaction, nous avons étudié la variation de ces deux paramètres (Tableau 27). Dans le toluène, en diminuant la température de réaction (entrée 1, 2 et 3), la cinétique de la réaction est ralentie mais n'influence pas significativement la proportion de désulfonylation par rapport à la sulfonylation. En augmentant la température dans le mésitylène (solvant apolaire, analogue au toluène, possédant un point d'ébullition de 164.7°C) la cinétique de la réaction est augmentée. Cependant, la proportion entre les deux produits n'est pas modifiée significativement (rapport **IV-12a/ IV-13a** évoluant de 4,1

dans le toluène à 110°C à 4.7 dans le mésitylène à 150°C) pour conduire à 70 % de produit désulfonylé (entrée 8).



Entrée ^a	Solvant	Température	IV-11 restant(%) ^b	IV-12a (%) ^b	IV-13a (%) ^b
1	Toluène	110°C	49	41	10
2	Toluène	80°C	53	25	10
3	Toluène	50°C	65	19	6
4	DMSO	110°C	44	27	19
5	Dioxane/DMSO 7/3	110°C	44	17	9
6	NMP	110°C	32	23	24
7	NMP	150°C	0	30	30
8	Mésitylène	150°C	6	70	15
9	NMP ^c	150°C	0	83	10
10	NMP ^d	150°C	0	81	10

^aConditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), Solvant (0.5 M), T°C

^bRendement isolé (%)

^cSans base

^dAvec K₂CO₃ au lieu de Cs₂CO₃

Tableau 27 : Influence du solvant et de la température

Des solvants polaires n'ont pas montré une augmentation du rendement du produit désulfonylé (entrée 4 et 5). Il est intéressant de noter que l'utilisation de NMP a conduit à une proportion 1:1 entre les deux produits quelque soit la température, avec une conversion complète à 150°C (entrée 6 et 7). La NMP étant un solvant basique, un essai a été réalisé sans Cs₂CO₃ pour conduire à un rendement surprenant de 81 % en désulfonylation (entrée 9). Ce changement de réactivité induit par la présence de la base Cs₂CO₃ a amené à effectuer un test avec K₂CO₃ (entrée 10). Les rendements sont similaires à ceux obtenus sans base (mais la réaction est plus facilement purifiable avec K₂CO₃) et laissent supposer un « effet césium »¹⁵⁷ sur la réaction réalisée avec du carbonate de césium. Ce phénomène observé avec le carbonate de césium est difficile à rationaliser

¹⁵⁷ a) Revues sur l'effet césium : A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, **1991**, 161, 37 ; b) C. Galli, *Organic Preparations and procedures int.*, **1992**, 24, 285

mais il laisse néanmoins supposer que la plus grande solubilité, et donc plus grande dissociation, de Cs_2CO_3 dans la NMP jouerait un rôle dans le cycle catalytique et accroîtrait l'élimination réductrice de l'intermédiaire **IV-III** (Schéma 55) pour favoriser la formation de **IV-13a** au détriment de **IV-12a**.

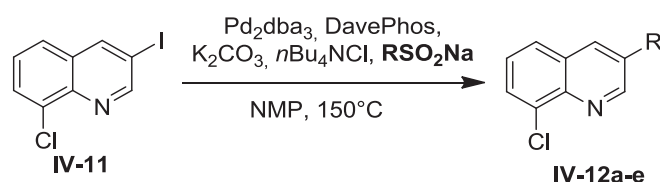
Bien que l'ajout de base ne soit pas nécessaire dans la NMP, d'un point de vu pratique, l'utilisation de carbonate de potassium favorise la purification de la 8-chloro-3-phénylquinoline (**IV-12a**) par l'obtention d'un brut de réaction plus propre.

4.3. Exemplification sur d'autres substrats

Après avoir optimisé la réaction de désulfonylation sur notre substrat modèle, l'étude a été étendue sur d'autres substrats hétérocycliques et avec différents sulfinates.

4.3.1. Influence du sulfinate

Sur la 8-chloro-3-iodoquinoline **IV-11** différents sulfinates, commerciaux ou synthétisés au laboratoire suivant la méthode de Julia,¹⁰⁵ ont été testés (Tableau 28).



Entrée ^a	Sulfinate	IV-12 (%) ^b
1	PhSO ₂ Na	IV-12a : 81
2	TolSO ₂ Na	IV-12b : 53
3	4-FPhSO ₂ Na	IV-12c : 36
4	4-NO ₂ PhSO ₂ Na	IV-12d : 0
5	MeSO ₂ Na	IV-12e : 0

^aConditions de réaction : 8-chloro-3-iodoquinoline (1 eq.), RSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 150°C

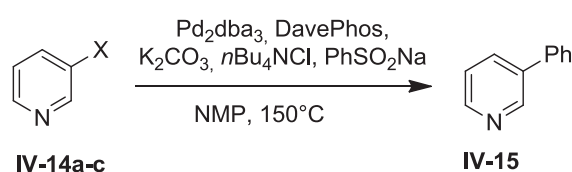
^bRendement isolé (%)

Tableau 28 : Effet des sulfinates

La nature des substituants sur l'aromatique semble influencer la réaction. En particulier, la présence d'un groupement nitro, très électroattracteur, en para bloque la réaction. Le dernier essai réalisé avec le méthylsulfinat de sodium montre que la réaction est pour l'instant limitée aux arylsulfinates.

4.3.2. Influence du groupement partant

L'influence du groupement partant a été vérifiée sur des 3-halopyridines (Tableau 29).



Entrée ^a	X	IV-15 (%) ^b
1	I	51
2	Br	41
3	Cl	23

^aConditions de réaction : 3-halopyridine (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 15h, 150°C

^bRendement isolé (%)


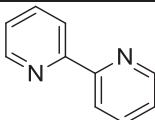

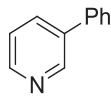
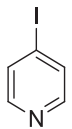
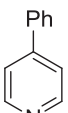
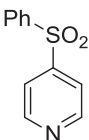
Tableau 29 : Influence de l'halogène sur des 3-halopyridines

De façon non-surprenante, les résultats montrent que l'influence de l'halogène suit cet ordre : I > Br > Cl. Les rendements corrects obtenus avec l'iode et le brome vont permettre de poursuivre l'exemplification de cette réaction avec ces deux groupements partants sur différents substrats.

4.3.3. Etudes de pyridines

La position de l'halogène par rapport à l'azote a été étudiée sur diverses pyridines, ainsi que l'influence de substituants présents sur celle-ci (Tableau 30).

Les conditions de couplage désulfonylant mises au point ont tout d'abord été étudiées sur la 2-, 3- et la 4-iodopyridine pour identifier l'influence de la position de l'halogène sur la désulfonylation.

Entrée ^a	Substrat	Produit(s)	Rendement (%) ^b
1	 IV-16	 IV-17	Quant.
2	 IV-18	 IV-19	51
3	 IV-20	 IV-21  IV-22	IV-21 : 19 IV-22 : 9

^a Conditions de réaction : 1 (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 15h, 150°C

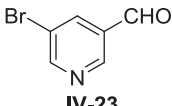
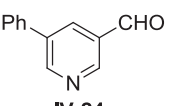
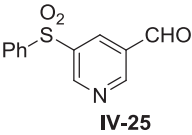
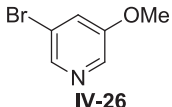
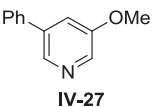
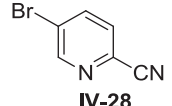
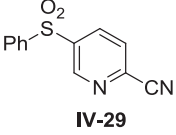
^b Rendement isolé (%)

Tableau 30 : Position de l'halogène sur la pyridine

Dans le cas de la 2-iodopyridine (**IV-16**) l'homocouplage est favorisé par rapport au couplage croisé, comme démontré dans la littérature.¹⁵⁸ Avec l'iode en position 4 (**IV-20**) une faible quantité de sulfone **IV-22** est formée, en plus du produit attendu **IV-21**. Ceci peut s'expliquer par une réaction de substitution nucléophile aromatique, favorisée en para de l'azote, qui entrerait en compétition avec le couplage désulfonylant.

Il apparaît donc que, dans ces conditions, le couplage désulfonylant semble se réaliser préférentiellement en position 3 de l'azote. Les différents substrats étudiés par la suite posséderont donc tous un halogène dans cette position.

¹⁵⁸ a) A. S. Manoso, P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7449 ; b) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13793

Entrée ^a	Substrat	Produit(s)	Rendement (%) ^b
1	 IV-23	 IV-24  IV-25	IV-24 : 16 IV-25 : 8
2	 IV-26	 IV-27	9
3	 IV-28	 IV-29	50

^aConditions de réaction : 1 (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 15h, 150°C

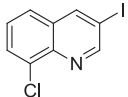
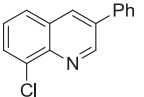
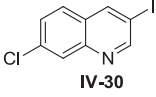
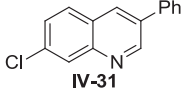
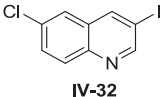
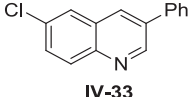
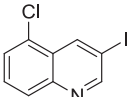
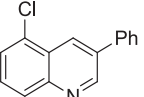
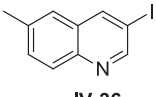
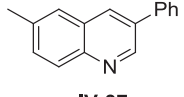
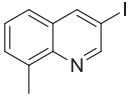
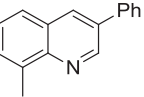
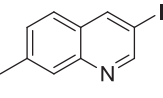
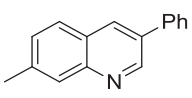
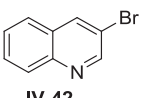
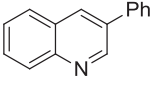
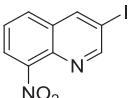
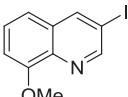
^bRendement isolé (%)

Tableau 31 : Substitution de 3-halopyridines

La présence de groupements fonctionnels, en position 5 sur l'hétérocycle, semblent perturber le cycle catalytique du couplage désulfonylant quelque soit leur nature (Tableau 31, entrée 1,2). Lors de la présence d'un groupement électroattracteur en position *para* du groupe partant (entrée 3), seule la sulfone résultant d'une substitution nucléophile aromatique, plus favorable, est observée. Cette hypothèse a été vérifiée en réalisant la même réaction sans palladium, pour obtenir un résultat similaire. La faible tolérance de la réaction aux groupements fonctionnels sur la pyridine nous a conduit à étudier l'influence des substituants sur le noyau aromatique de la quinoline.

4.3.4. Exemplification sur des quinolines substituées

Le substrat modèle présentant une substitution en position 8 de la quinoline, l'influence de la nature et de la position des substituants sur le noyau aromatique avec le phénylsulfinate de sodium a été étudiée (Tableau 32).

Entrée ^a	Substrat	Produit	Rendement (%) ^b
1	 IV-11	 IV-12a	81
2	 IV-30	 IV-31	71
3	 IV-32	 IV-33	60
4	 IV-34	 IV-35	61
5	 IV-36	 IV-37	89
6	 IV-38	 IV-39	63
7	 IV-40	 IV-41	91
8	 IV-42	 IV-43	84
9	 IV-44	/	Mélange complexe
10	 IV-45	/	/ ^c

^aConditions de réaction : 1 (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dba₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 15h, 150°C

^bRendement isolé (%)

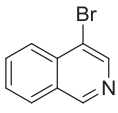
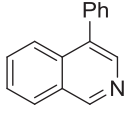
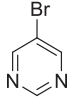
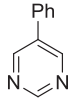
^cFormation de la 8-methoxyquinoline observée

Tableau 32 : Exemplification sur des 3-haloquinolines

Les substitutants chlorures ou alkyles conduisent à de bons rendements, quelque soit leur position (entrée 1-8). Dans le cas d'un groupement très électroattracteur comme le nitro, la formation d'un mélange complexe comprenant le produit attendu en faible proportion est obtenu (entrée 9). Dans le cas d'un groupement OMe, seulement le produit déhalogéné a été observé (entrée 10).

4.3.5. Autres hétérocycles azotés

Outre la quinoline et la pyridine, la réaction peut être appliquée à d'autres hétérocycles azotés. La bromoisoquinoline conduit à 40 % de couplage désulfonylant (Tableau 33, entrée 1) alors que la pyrimidine, sous l'influence des deux azotes donne un rendement satisfaisant de 64 % (entrée 2).

Entrée ^a	Substrat	Produit	Rendement (%) ^b
1	 IV-46	 IV-47	40
2	 IV-48	 IV-49	64

^aConditions de réaction : 1 (1 eq.), PhSO₂Na (1.5 eq.), Pd₂dab₃ (2.5 mol%), DavePhos (5 mol%), K₂CO₃ (1.5 eq.), nBu₄NCl (1.2 eq.), NMP (0.5 M), 15h, 150°C

^bRendement isolé (%)

Tableau 33 : Analogues de quinolines

4.3.6. Autres substrats

D'autres substrats halogénés ont été engagés dans les conditions de désulfonylation afin d'élargir le champ d'application de cette réaction (Figure 41). Des motifs indole, azaindole et thiophène, substitués par un halogène en position 3 de l'hétéroatome n'ont conduit à aucune formation de produit désulfonylé. De même la 5-iodo-1,3-diméthyluracile n'a donné aucun résultat.

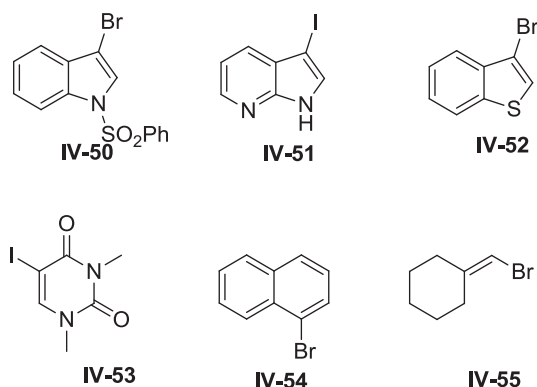


Figure 41 : Autres substrats étudiés

Le 1-bromonaphtalène et le (bromométhylène)cyclohexane n'ont pas non plus permis d'obtenir les produits résultants d'un couplage désulfonylant. Ces résultats tendraient à montrer la nécessité d'un atome d'azote sur l'hétérocycle, afin que la réaction de désulfonylation puisse se produire dans ces conditions. De plus, les résultats négatifs obtenus sur l'indole et l'azaindole pourraient laisser penser que les cycles hétéroaromatiques à 6 chaînons sont plus favorables à cette réaction.

4.4. Conclusion

La mise en évidence d'un couplage désulfonylant entre la 8-chloro-3-iodoquinoline et le phénylsulfinate de sodium, au chapitre 3.2.1.2.2 lors de la synthèse de ligands des récepteurs 5-HT₆, a permis d'étudier l'intérêt et l'étendue de cette réaction, et ainsi d'entrevoir une alternative aux différents couplages carbone-carbone existant en partant d'arylsulfonates qui sont des composés stables et faciles à manipuler.

L'étude du mécanisme de cette réaction n'a pas encore permis d'identifier clairement l'effet de la base au niveau du cycle catalytique. Il est encore difficile d'expliquer pourquoi la désulfonylation se produit dans le cas d'hétérocycles halo-substitués en position 3 par rapport à l'azote. La substitution des noyaux quinoline et pyridine par différents groupements fonctionnel a mis en évidence les limites de cette réaction et les compétitions possibles pouvant entrer en jeux.

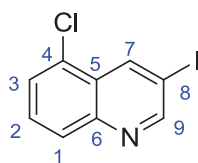
Cependant, les réactions de couplage carbone-carbone par des arylsulfonates n'en sont qu'à leur début, et ont montré de plus en plus d'intérêt depuis 2011 ce qui laisse présager une future application dans la chimie de synthèse classique, pour remplacer, par exemple, l'utilisation d'acides boroniques dans les couplages carbone-carbone.

4.5. Partie expérimentale

Procédure générale de iodation des substrats :

A une solution du substrat (1 eq.) dans l'acide acétique glacial est ajouté du N-iodosuccinimide (1.5 eq.). Le mélange est chauffé à 80°C pendant la nuit. Du sulfite de sodium (2 eq.) est ajouté à température ambiante puis le mélange est à nouveau chauffé à 80°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé à l'eau puis la phase organique est basifiée jusqu'à pH 10 avec une solution de soude 6N. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne pour donner le produit pur.

5-chloro-3-iodoquinoline (IV-34)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 19 %

Solide jaune pale

Pf = 115°C

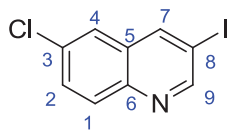
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.07 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.0 Hz, 1H, H_9), 8.94 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.0 Hz, 1H, H_7), 7.99 (m, 1H, H_1), 7.67-7.60 (massif, 2H, H_2 , H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.8 (C_9), 147.4 (C_6), 141.1 (C_7), 130.6 (C_4), 130.1 (C_2), 129.1 (C_1), 128.2 (C_5), 127.8 (C_3), 91.5 (C_8)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClIN}$: C (37.34), H (1.74), N (4.84), trouvée C (37.27), H (1.85), N (4.62)

6-chloro-3-iodoquinoline (IV-32)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 45 %

Solide beige

Pf = 127°C

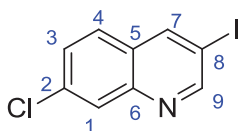
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.01 (d, $^4J_{7-9} = 1.9$ Hz, 1H, H₉), 8.44 (d, $^4J_{7-9} = 1.9$ Hz, 1H, H₇), 7.99 (d, $^3J_{1-2} = 8.9$ Hz, 1H, H₁), 7.72-7.59 (massif, 2H, H₂, H₄)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 155.9 (C₉), 144.7 (C₆), 142.7 (C₇), 133.2 (C₃), 131.2 (C₁), 131.0 (C₂), 130.3 (C₅), 125.4 (C₄), 91.1 (C₈)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₉H₅ClI : C (37.34), H (1.74), N (4.84), trouvée C (37.25), H (1.39), N (5.08)

7-chloro-3-iodoquinoline (IV-30)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 35 %

Solide jaune pale

Pf = 122°C

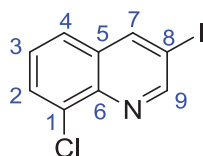
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.03 (d, $^4J_{7-9} = 1.8$ Hz, 1H, H₉), 8.52 (d, $^4J_{7-9} = 1.7$ Hz, 1H, H₇), 8.06 (s, 1H, H₁), 7.65 (d, $^3J_{3-4} = 8.7$ Hz, 1H, H₄), 7.52 (dd, $^3J_{3-4} = 8.7$ Hz, $^4J_{1-3} = 1.9$ Hz, 1H, H₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 156.6 (C₉), 146.6 (C₆), 143.5 (C₇), 135.8 (C₂), 128.6 (C₁), 128.6 (C₄), 128.2 (C₅), 128.0 (C₃), 89.9 (C₈)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₉H₅ClI : C (37.34), H (1.74), N (4.84), trouvée C (37.15), H (1.53), N (4.68)

8-chloro-3-iodoquinoline (IV-11)



Colonne : Pentane/AcOEt 95/5

Rendement : 87 %

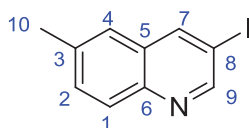
Solide blanc crème

Pf = 106°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.16 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_9), 8.58 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.86 (dd, $^3J_{3-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.65 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.2 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 7.49 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.9 Hz, 1H, H_3)

Conforme à la littérature : C. N. Johnson, S.F. Moss, D.R. Witty, *WO 2005/021530 A1*, **2005**

3-iodo-6-methylquinoline (IV-36)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 54 %

Solide blanc crème

Pf = 87°C

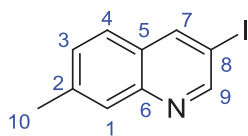
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.94 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.0 Hz, 1H, H_9), 8.41 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.93 (d, $^3J_{1-2}$ = 8.6 Hz, 1H, H_1), 7.54 (dd, $^3J_{1-2}$ = 8.6 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.8 Hz, 1H, H_2), 7.43 (s, 1H, H_4), 2.52 (s, 3H, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 154.6 (C_9), 144.9 (C_6), 143.0 (C_7), 137.5 (C_3), 132.3 (C_2), 130.2 (C_5), 129.1 (C_1), 125.6 (C_4), 89.9 (C_8), 21.7 (C_{10})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{IN}$: C (44.64), H (3.00), N (5.21), trouvée C (44.82), H (2.90), N (5.43)

3-iodo-7-methylquinoline (IV-40)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

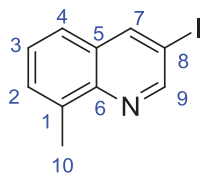
Rendement : 25 %

Solide blanc crème

Pf = 83°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.97 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.45 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.8 Hz, 1H, H_7), 7.82 (s, 1H, H_1), 7.58 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_4), 7.38 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.4 Hz, $^4J_{1-3}$ = 1.4 Hz, 1H, H_3), 2.54 (s, 3H, H_{10})

3-iodo-8-methylquinoline (IV-38)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 9/1

Rendement : 54 %

Solide jaune pale

Pf = 75°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.03 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_9), 8.47 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_7), 7.56-7.51 (massif, 2H, H_2 , H_4), 7.43 (m, 1H, H_3), 2.77 (s, 3H, H_{10})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 154.4 (C_9), 145.5 (C_6), 143.8 (C_7), 138.6 (C_1), 130.2 (C_2 ou C_4), 130.0 (C_5), 127.3 (C_3), 124.9 (C_2 ou C_4), 89.9 (C_8), 17.9 (C_{10})

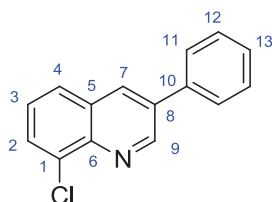
Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{IN}$: C (44.64), H (3.00), N (5.21), trouvée C (44.47), H (3.25), N (5.54)

Protocole général de désulfonylation :

Un tube scellé est purgé 3 fois avec de l'azote et la N-Methyl-2-pyrrolidone, le Pd_2dba_3 (2.5 mol%) et la DavePhos (5 mol%) sont ajoutés. Sous azote sont ajoutés le composé halogéné (1eq.), le sulfinate (1.5 eq.), le K_2CO_3 en poudre (1.5 eq.) et le nBu_4NCl (1.2 eq.) et le mélange est chauffé à 150°C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et dilué avec du diéthyl éther. La phase organique est lavée 3 fois avec une solution saturée de NaCl pour éliminer la N-Methyl-2-pyrrolidone, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie pour donner le produit pur.

8-chloro-3-phenylquinoline (IV-12a)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 81 %

Huile jaune

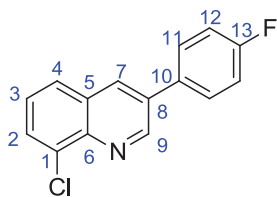
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.26 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 8.24 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_7), 7.78-7.72 (massif, 2H, H_2 , H_4), 7.66 (m, 2H, H_{11}), 7.49 (m, 2H, H_{12}), 7.45-7.41 (massif, 2H, H_3 , H_{13})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.8 (C_9), 143.8 (C_6), 137.5 (C_8), 135.0 (C_1), 133.9 (C_7), 133.7 (C_{10}), 129.8 (C_2 ou C_4), 129.7 (C_{12}), 128.9 (C_3 ou C_{13}), 127.8 (C_{11}), 127.6 (C_2 ou C_4), 127.4 (C_3 ou C_{13})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$: C (75.16), H (4.21), N (5.84), trouvée C (75.29), H (4.27), N (5.95)

8-chloro-3-(4-fluorophenyl)quinoline (IV-12c)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 40 %

Solide jaune pale

Pf = 102°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.25 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H₉), 8.28 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H₇), 7.82 (m, 2H, H₂, H₄), 7.67 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.8 Hz, $^4J_{11-F}$ = 5.2 Hz, 2H, H₁₁), 7.50 (dd, $^3J_{2-3}$ = 7.8 Hz, $^3J_{3-4}$ = 7.8 Hz, 1H, H₃), 7.23 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.6 Hz, $^3J_{12-F}$ = 8.6 Hz, 2H, H₁₂)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 163.5 (d, $^1J_{13-F}$ = 248.7 Hz, C₁₃), 150.6 (C₉), 143.9 (C₆), 134.2 (C₁), 133.9 (C₈), 133.9 (C₇), 133.8 (d, $^4J_{10-F}$ = 3.4 Hz, C₁₀), 130.0 (C₂ ou C₄), 129.7 (C₅), 129.6 (d, $^3J_{11-F}$ = 8.3 Hz, C₁₁), 127.5 (C₃), 127.5 (C₂ ou C₄), 116.7 (d, $^2J_{12-F}$ = 21.7 Hz, C₁₂)

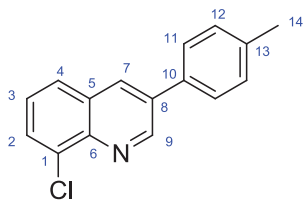
RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -113.83 (m)

MS (EI) m/z (relative intensity) 257.0 (M, 100 %)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₅H₉ClFN : C (69.91), H (3.52), N (5.44), trouvée C (69.99), H (3.43), N (5.17)

8-chloro-3-(*p*-tolyl)quinoline (IV-12b)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 53 %

Huile jaune

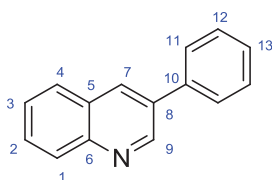
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.30 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 8.31 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 7.88-7.71 (massif, 2H, H_2 , H_4), 7.62 (d, $^3J_{11-12}$ = 8.1 Hz, 2H, H_{11}), 7.50 (m, 1H, H_3), 7.35 (d, $^3J_{11-12}$ = 7.9 Hz, 2H, H_{12}), 2.44 (s, 3H, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 150.9 (C_9), 143.7 (C_6), 139.0 (C_{13}), 135.1 (C_1), 134.7 (C_8), 133.7 (C_{10}), 133.7 (C_7), 130.4 (C_{12}), 129.9 (C_5), 129.7 (C_2 ou C_4), 127.7 (C_{11}), 127.5 (C_2 ou C_4), 127.4 (C_3)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}$: C (75.74), H (4.77), N (5.52), trouvée C (75.98), H (4.87), N (5.37)

3-phenylquinoline (IV-43)



Colonne : Pentane/AcOEt 9/1

Rendement : 84 %

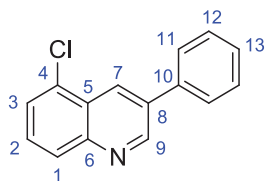
Solide brun orangé

Pf < 50°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.19 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 8.28 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 8.16 (d, $^3J_{1-2}$ = 8.5 Hz, 1H, H_1), 7.86 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.1 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.74-7.68 (massif, 3H, H_2 , H_{11}), 7.59-7.43 (massif, 4H, H_3 , H_{12} , H_{13})

Conforme à la littérature : A-M.L. Hogan, D.F. O'Shea, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3769-3772

5-chloro-3-phenylquinoline (IV-35)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 61 %

Solide blanc crème

Pf = 100°C

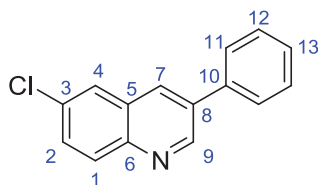
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.22 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_9), 8.70 (d, $^4J_{7-9}$ = 1.9 Hz, 1H, H_7), 8.07 (d, $^3J_{1-2}$ = 8.4 Hz, 1H, H_1), 7.75 (d, $^3J_{11-12}$ = 7.3 Hz, 2H, H_{11}), 7.66-7.60 (massif, 2H, H_2 , H_3), 7.55 (dd, $^3J_{11-12}$ = 7.6 Hz, $^3J_{12-13}$ = 7.3 Hz, 2H, H_{12}), 7.47 (d, $^3J_{12-13}$ = 7.3 Hz, 1H, H_{13})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 151.0 (C_9), 148.3 (C_6), 137.9 (C_8), 135.2 (C_4), 131.9 (C_{10}), 130.4 (C_7), 129.7 (C_{12}), 129.4 (C_1), 128.9 (C_2 ou C_{13}), 128.8 (C_2 ou C_{13}), 128.0 (C_{11}), 127.5 (C_3), 126.6 (C_5)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$: C (75.16), H (4.21), N (5.84), trouvée C (75.46), H (3.94), N (5.49)

6-chloro-3-phenylquinoline (IV-33)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 60 %

Solide jaune pâle

Pf = 101°C

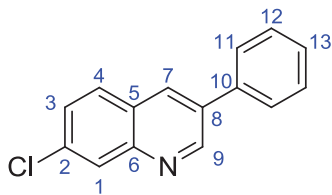
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.17 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H_9), 8.20 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_7), 8.07 (d, $^3J_{1-2}$ = 9.0 Hz, 1H, H_1), 7.86 (d, $^4J_{2-4}$ = 2.3 Hz, 1H, H_4), 7.70 (m, 2H, H_{11}), 7.65 (dd, $^3J_{1-2}$ = 9.0 Hz, $^4J_{2-4}$ = 2.3 Hz, 1H, H_2), 7.54 (m, 2H, H_{12}), 7.47 (m, 1H, H_{13})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.6 (C_9), 146.1 (C_6), 137.8 (C_8), 135.1 (C_{10}), 133.2 (C_3), 132.6 (C_7), 131.3 (C_1), 130.7 (C_2), 129.7 (C_{12}), 129.1 (C_5), 128.8 (C_{13}), 127.9 (C_{11}), 127.0 (C_4)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$: C (75.16), H (4.21), N (5.84), trouvée C (74.93), H (3.91), N (5.56)

7-chloro-3-phenylquinoline (IV-31)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 71 %

Solide blanc

Pf = 173°C

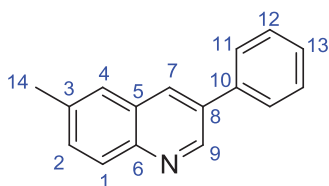
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.22 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 8.37 (m, 1H, H_7), 7.96 (d, $^3J_{3-4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3), 7.87 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.5 Hz, $^4J_{4-7}$ = 1.8 Hz, 1H, H_4), 7.79 (dd, $^3J_{11-12}$ = 8.3 Hz, $^4J_{11-13}$ = 1.2 Hz, 2H, H_{11}), 7.54 (m, 2H, H_{12}), 7.44 (m, 1H, H_{13})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.8 (C_9), 148.1 (C_6), 140.7 (C_2), 138.3 (C_8), 134.2 (C_{10}), 133.3 (C_7), 129.4 (C_{12}), 128.8 (C_4), 128.3 (C_1), 127.8 (C_{11}), 127.6 (C_5), 127.3 (C_3), 127.1 (C_{13})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$: C (75.16), H (4.21), N (5.84), trouvée C (75.06), H (4.04), N (5.91)

6-methyl-3-phenylquinoline (IV-37)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 89 %

Huile orange

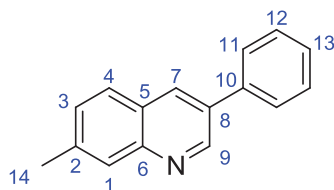
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.11 (s, 1H, H_9), 8.18 (s, 1H, H_7), 8.03 (d, $^3J_{1-2}$ = 8.6 Hz, 1H, H_1), 7.69 (m, 2H, H_{11}), 7.61 (s, 1H, H_4), 7.57-7.47 (massif, 3H, H_2 , H_{12}), 7.43 (d, $^3J_{12-13}$ = 6.8 Hz, 1H, H_{13}), 2.54 (s, 3H, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 149.4 (C_9), 146.3 (C_6), 138.4 (C_8), 137.3 (C_3), 134.2 (C_{10}), 133.0 (C_7), 132.1 (C_2), 129.6 (C_5), 129.5 (C_{12}), 129.2 (C_1), 128.5 (C_{13}), 127.8 (C_{11}), 127.2 (C_4), 22.1 (C_{14})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$: C (87.64), H (5.98), N (6.39), trouvée C (87.71), H (5.85), N (6.29)

7-methyl-3-phenylquinoline (IV-41)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 91 %

Huile transparente

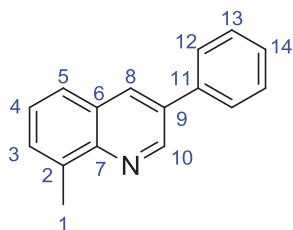
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.14 (d, $^4J_{7-9} = 2.3$ Hz, 1H, H_9), 8.26 (d, $^4J_{7-9} = 2.2$ Hz, 1H, H_7), 7.91 (m, 1H, H_1), 7.78 (d, $^3J_{3-4} = 8.3$ Hz, 1H, H_4), 7.71 (dd, $^3J_{11-12} = 8.2$ Hz, $^4J_{11-13} = 1.1$ Hz, 2H, H_{11}), 7.52 (m, 2H, H_{12}), 7.47-7.38 (massif, 3H, H_3 , H_{13}), 2.59 (s, 3H, H_{14})

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.3 (C_9), 148.0 (C_6), 140.2 (C_2), 138.5 (C_8), 133.5 (C_{10}), 133.4 (C_7), 129.7 (C_3), 129.5 (C_{12}), 128.6 (C_1 , C_{13} ou C_4), 128.3 (C_1 , C_{13} ou C_4), 128.0 (C_1 , C_{13} ou C_4), 127.8 (C_{11}), 126.5 (C_5), 22.4 (C_{14})

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$: C (87.64), H (5.98), N (6.39), trouvée C (87.81), H (5.84), N (6.05)

8-methyl-3-phenylquinoline (IV-39)



Colonne : Cyclohexane/AcOEt 8/2

Rendement : 63 %

Huile jaune

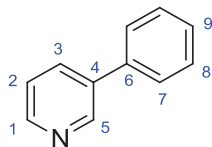
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.23 (d, $^4J_{8-10} = 2.2$ Hz, 1H, H_{10}), 8.29 (d, $^4J_{8-10} = 2.2$ Hz, 1H, H_8), 7.78-7.69 (massif, 3H, H_5 , H_{12}), 7.64-7.40 (massif, 5H, H_3 , H_4 , H_{13} , H_{14}), 2.87 (s, 3H, H_1)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 149.1 (C_{10}), 146.8 (C_7), 138.4 (C_9), 137.3 (C_{11}), 134.0 (C_8), 133.9 (C_2), 130.0 (C_5), 129.6 (C_{13}), 128.4 (C_3), 127.8 (C_{12}), 127.6 (C_6), 127.2 (C_{14}), 126.5 (C_4), 18.6 (C_1)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$: C (87.64), H (5.98), N (6.39), trouvée C (87.95), H (6.30), N (6.16)

3-phenylpyridine (IV-19)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

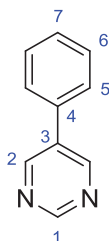
Rendement : 51 %

Huile brune orangée

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.85 (m, 1H, H_5), 8.59 (m, 1H, H_1), 7.87 (m, 1H, H_3), 7.57 (m, 2H, H_7), 7.50-7.34 (massif, 4H, H_2 , H_8 , H_9)

Conforme à la littérature : L. Ackermann, C.J. Gschrei, A. Althammer and M. Riederer, *Chem. Commun.*, **2006**, 13, 1419-1421

5-phenylpyrimidine (IV-49)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

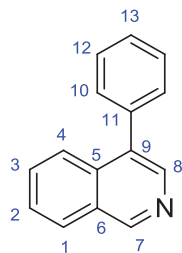
Rendement : 64 %

Glu jaune orangée

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.14 (s, 1H, H_1), 8.89 (s, 2H, H_2), 7.54-7.38 (massif, 5H, H_5 , H_6 , H_7)

Conforme à la littérature : T. Mino, Y. Shirae, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2191-2194

4-phenylisoquinoline (IV-47)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

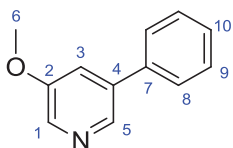
Rendement : 40 %

Huile orangée

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.25 (s, 1H, H₉), 8.49 (s, 1H, H₈), 8.01 (m, 1H, H₄), 7.90 (m, 1H, H₁), 7.62 (m, 2H, H₁₁), 7.51-7.44 (massif, 5H, H₂, H₃, H₁₂, H₁₃)

Conforme à la littérature : M. Kuriyama, R. Shimazawa, R. Shirai, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9393-9400

3-methoxy-5-phenylpyridine (IV-27)



Colonne : Pentane/AcOEt 9/1

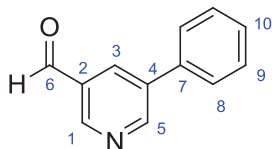
Rendement : 9 %

Glu brune

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.45 (d, $^4J_{1-3} = 1.8$ Hz, 1H, H₁), 8.29 (d, $^4J_{3-5} = 2.8$ Hz, 1H, H₅), 7.59-7.36 (massif, 6H, H₃, H₈, H₉, H₁₀), 3.92 (s, 3H, H₆)

Conforme à la littérature : S.R. Borhade, S.B. Waghmode, *Indian J. of Chem. B.*, **2010**, 49B, 565-572

5-phenylnicotinaldehyde (IV-24)



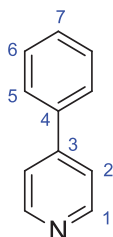
Colonne : Pentane/AcOEt 8/2
(en mélange avec le produit sulfonylé)

Rendement : 16 %

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.61 (s, 1H, H_6), 8.84 (d, $^4J_{1-3} = 2.1$ Hz, 1H, H_1), 8.71 (d, $^4J_{3-5} = 2.0$ Hz, 1H, H_5), 7.97 (dd, $^4J_{1-3} = 2.1$ Hz, $^4J_{3-5} = 2.0$ Hz, 1H, H_3), 7.57-7.39 (m, 5H, H_8 , H_9 , H_{10})

Conforme à la littérature : N.D. Cosford, J-M. Vernier, *WO9631475*, 1996.

4-phenylpyridine (IV-21)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 19 %

Solide jaune

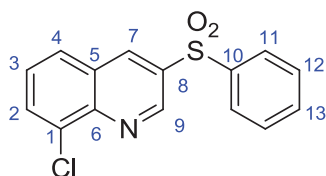
Pf = 69°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.65 (d, $^3J_{1-2} = 5.9$ Hz, 2H, H_1), 7.63 (m, 2H, H_2), 7.51-7.43 (massif, 5H, H_5 , H_6 , H_7)

Conforme à la littérature : L. Ackermann, H.K. Potukuchi, A. Althammer, R. Born, P. Mayer, *Org. Lett.*, 2010, 12, 1004-1007

Produits issus de la sulfonylation : (Cf. rendements isolés donnés dans les résultats, variables suivant les expériences, non rappelés dans la partie expérimentale)

8-chloro-3-(phenylsulfonyl)quinoline (IV-13a)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Solide blanc/jaunâtre

Pf = 229 - 230°C

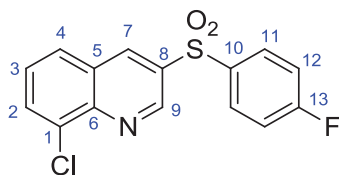
RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.29 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H₉), 8.77 (d, $^4J_{7-9}$ = 2.3 Hz, 1H, H₇), 7.95 (m, 2H, H₁₁), 7.91 (dd, $^3J_{3-4}$ = 8.3 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.83 (dd, $^3J_{2-3}$ = 8.3 Hz, $^4J_{2-4}$ = 1.3 Hz, 1H, H₂), 7.51 (m, 4H, H₃, H₁₂, H₁₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 148.2 (C₉), 145.9 (C₆), 141.0 (C₁₀), 137.60 (C₇), 136.2 (C₈), 134.5 (C₁), 134.4 (C₃), 133.1 (C₄), 130.1 (C₁₂), 128.8 (C₁₃), 128.6 (C₂), 128.3 (C₁₁), 128.2 (C₅)

Analyse élémentaire :

Calculée pour C₁₅H₁₀ClNO₂S : C (59.31), H (3.32), N (4.61), trouvée C (59.18), H (3.25), N (4.45)

8-chloro-3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)quinoline (IV-13c)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Solide blanc

Pf = 191°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.35 (d, $^4J_{7-9} = 2.2$ Hz, 1H, H_9), 8.83 (d, $^4J_{7-9} = 2.2$ Hz, 1H, H_7), 8.06 (dd, $^3J_{11-12} = 8.9$ Hz, $^4J_{11-F} = 5.0$ Hz, 2H, H_{11}), 8.00 (dd, $^3J_{3-4} = 7.6$ Hz, $^4J_{2-4} = 1.2$ Hz, 1H, H_4), 7.90 (dd, $^3J_{2-3} = 8.3$ Hz, $^4J_{2-4} = 1.3$ Hz, 1H, H_2), 7.62 (dd, $^3J_{2-3} = 8.3$ Hz, $^3J_{3-4} = 7.5$ Hz, 1H, H_3), 7.22 (dd, $^3J_{11-12} = 8.5$ Hz, $^3J_{11-F} = 8.5$ Hz, 3H, H_{12})

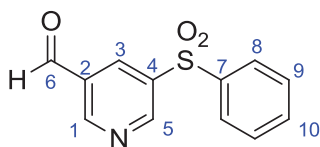
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 166.3 (d, $^1J_{13-F} = 257.7$ Hz, C_{13}), 148.0 (C_9), 145.9 (C_6), 137.6 (C_7), 137.1 (d, $^4J_{10-F} = 3.2$ Hz, C_{10}), 136.1 (C_1), 134.6 (C_8), 133.3 (C_4), 131.2 (d, $^3J_{11-F} = 9.8$ Hz, C_{11}), 128.9 (C_3), 128.6 (C_2), 128.2 (C_5), 117.5 (d, $^2J_{12} = 22.8$ Hz, C_{12})

RMN ^{19}F (CDCl_3) : δ (ppm) = -102.88 (m)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFNO}_2\text{S}$: C (55.99), H (2.82), N (4.35), trouvée C (55.69), H (2.95), N (4.72)

5-(phenylsulfonyl)nicotinaldehyde (IV-25)

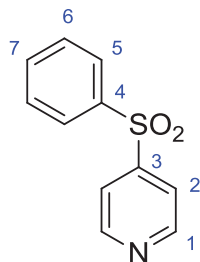


Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

(en mélange avec le produit désulfonylé)

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 10.18 (s, 1H, H_6), 9.07 (d, $^4J_{1-3} = 2.3$ Hz, 1H, H_1), 9.04 (d, $^4J_{3-5} = 1.9$ Hz, 1H, H_5), 8.34 (dd, $^4J_{1-3} = 2.3$ Hz, $^4J_{3-5} = 1.9$ Hz, 1H, H_3), 7.66-7.56 (massif, 5H, H_8 , H_9 , H_{10})

4-(phenylsulfonyl)pyridine (IV-22)

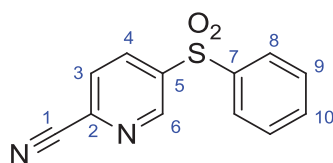


Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.84 (d, $^3J_{1-2} = 6.1$ Hz, 2H, H_1), 7.97 (m, 2H, H_5), 7.74 (d, $^3J_{1-2} = 6.1$ Hz, 2H, H_2), 7.65 (m, 1H, H_7), 7.56 (m, 2H, H_6)

Conforme à la littérature : N. Furukawa, M. Tsuruoka, H. Fujihara, *Heterocycles*, **1986**, 24, 3337

5-(phenylsulfonyl)picolinonitrile (IV-29)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : 50 %

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 9.18 (dd, $^4J_{4-6} = 2.2$ Hz, $^5J_{3-6} = 0.7$ Hz, 1H, H_6), 8.37 (dd, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, $^4J_{4-6} = 2.3$ Hz, 1H, H_4), 7.98 (m, 2H, H_8), 7.84 (dd, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, $^5J_{3-6} = 0.8$ Hz, 1H, H_3), 7.69 (m, 1H, H_{10}), 7.59 (m, 2H, H_9)

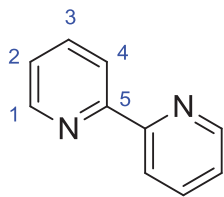
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm) = 150.1 (C_6), 141.5 (C_2), 139.9 (C_2), 137.6 (C_5), 136.9 (C_4), 135.0 (C_{10}), 130.4 (C_9), 128.9 (C_3), 128.5 (C_8), 116.3 (C_1)

MS (CI) m/z (relative intensity) 245.2 (M+H, 100 %)

Analyse élémentaire :

Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C (59.00), H (3.30), N (11.47), trouvée C (59.13), H (3.51), N (11.62)

2,2'-bipyridyl (IV-17)



Colonne : Pentane/AcOEt 8/2

Rendement : quantitatif

RMN ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) = 8.68 (m, 2H, H_1), 8.38 (d, $^3J_{3-4} = 8.0$ Hz, 2H, H_4), 7.80 (m, 2H, H_2), 7.29 (m, 2H, H_3)

Conforme à la littérature : S. Castellano, H. Günther, S. Ebersole, *J. Phys. Chem.*, **1965**, 69, 4166

Chapitre 5. Radiomarquage au fluor 18 par catalyse au palladium

5.1. Bibliographie

Au cours du temps, différentes méthodes de fluoration aromatiques ont été développées : électrophiles et nucléophiles. Bien qu'efficaces elles restent très limitées par la variété des substrats utilisables.

Les métaux de transition, en particulier le palladium, ont été largement utilisés pour former des liaisons carbone-hétéroatome, notamment les liaisons C-O, C-N, C-S et C-P.¹⁵⁹ En dépit des recherches effectuées ces dernières décennies, la formation de liaisons C-F assistée, voire catalysée, par des métaux de transition n'a été fructueuse que très récemment,¹⁶⁰ avec notamment les travaux de Ritter¹⁶¹ par fluoration électrophile palladoassistée et par fluoration nucléophile palladocatalysée de Buchwald¹⁶² (ou encore les travaux d'Hartwig¹⁶³ par catalyse au cuivre et à l'argent).

Dans cette partie, le principe général de formation de liaison C-X par des complexes de palladium sera abordé ainsi que les problèmes d'élimination réductrice C-F rencontrés. Il s'en suivra une discussion sur les méthodes de fluoration électrophile et nucléophile palladoassistées déjà développées et leurs applications en ¹⁸F-fluoration.

5.1.1. Formation de liaison C-X palladocatalysée

Des études provenant de nombreux groupes tels que ceux de Hartwig ou de Buchwald ont montré que dans le cycle catalytique du palladium, l'étape d'élimination réductrice formant des liaisons C-X se produit plus rapidement à partir de complexes possédant des hétéroatomes nucléophiles.¹⁶⁴ Ainsi, la vitesse d'élimination réductrice pour former des liaisons C-X à partir de complexes amino, alkoxo, thiolato et phosphido d'arylpalladium possédant des substituants similaires sur les hétéroatomes évolue de la façon suivante : C-P > C-S > C-N > C-O (Schéma 57).

¹⁵⁹ J.F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1534

¹⁶⁰ M.J. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 8610

¹⁶¹ T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10060

¹⁶² D.A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. Garcia-Fortanet, T. Kinzel, S.L. Buchwald, *Science*, **2009**, 325, 1661

¹⁶³ P.S. Fier, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 10795

¹⁶⁴ a) J.F. Hartwig, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 1936 ; b) A. Muci, S.L. Buchwald, *Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation*, in *Topics in Current Chemistry*, vol. 219, N. Miyaura Ed. ; Springer-Verlag : Berlin, **2001**, 131-209

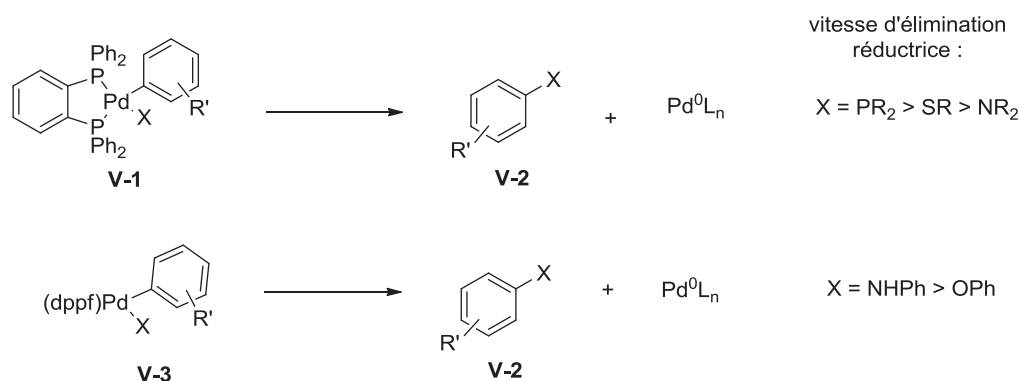


Schéma 57 : Comparaison des vitesses d'élimination réductrice

La vitesse des éliminations réductrices croît selon le complexe utilisé suivant cet ordre : biarylamino, arylamino et alkylamino.¹⁶⁵ Récemment il a aussi été montré que les complexes amido arylpalladium subissent une élimination réductrice plus lente que les complexes amino biarylpalladium (Schéma 58).¹⁶⁶ Ainsi, en augmentant la nucléophilie de l'hétéroatome, l'élimination réductrice est plus rapide.

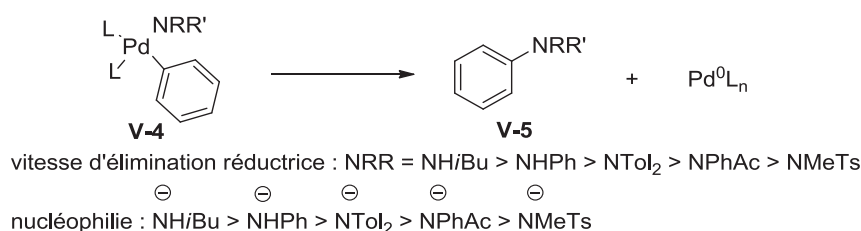


Schéma 58 : Evolution des vitesses d'élimination réductrice et nucléophilie

Le fluor, élément le plus électronégatif, induit des énergies de liaison M-F avec une grande contribution ionique ce qui conduit à une élimination réductrice beaucoup plus lente. Par contre, dans la série d'anions dérivés des éléments C, N, O, F, le fluorure est le moins nucléophile.¹⁶⁷ Ces deux propriétés du fluor peuvent expliquer pourquoi l'élimination réductrice pour former la liaison C-F est si complexe comparée à la formation d'autres liaisons C-X. En effet, malgré les nombreuses recherches dans ce domaine, une unique réaction d'élimination réductrice de liaison C-F a été reportée en 2008 par Ritter à partir d'un complexe de palladium(IV).¹⁶¹ En 2009, Buchwald décrit quant à lui l'élimination réductrice C-F à partir d'un complexe de palladium(II) par l'utilisation d'une phosphine monodentate encombrée, la BrettPhos.¹⁶²

¹⁶⁵ M.S. Driver, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8232

¹⁶⁶ K.I. Fujita, M. Yamashita, F. Pushmann, M.M. Alvarez-Falcon, C.D. Incarvito, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6504

¹⁶⁷ M.S. Singh, *Advanced Organic Chemistry: Reactions And Mechanisms*, Pearson Education, **2004**, p 528

5.1.2. Fluoration électrophile palladoassistée à partir d'un fluorure et application au radiomarquage

5.1.2.1. Développement de la méthode

Le groupe de Ritter a décrit en 2008 l'utilisation du réactif électrophile F-TEDA¹⁶¹ pour la fluoration de complexes d'arylpalladium. Ce réactif peut oxyder des complexes d'arylpalladium(II) pour donner les fluoroaryles par élimination réductrice C-F à partir d'un complexe de palladium(IV). Cette méthode est susceptible d'être extrapolée en utilisant du [¹⁸F]F-TEDA, décrit par Véronique Gouverneur,¹⁶⁸ cependant son remplacement par un réactif de fluoration mimant la fonction de celui-ci, mais synthétisé à partir de [¹⁸F]fluorure aurait un intérêt non négligeable dans la synthèse de radiotraceurs, permettant notamment de travailler avec des hautes activités spécifiques.

En 2011, Ritter décrit l'utilisation d'un complexe de palladium(IV) **V-7** comme réactif de fluoration électrophile,¹⁶⁹ où ce complexe est stabilisé à l'aide des ligands benzo[*h*]quinoline et tetrapyrazole borate empêchant l'élimination réductrice C-F de se produire (Schéma 59). Le complexe **V-7** a démontré son rôle d'agent de fluoration électrophile lors de la fluoration du complexe d'aryl palladium(II) **V-8**. La réduction du palladium(IV) de **V-7** en palladium(II) a bien été observée par isolement de **V-10**. Le mécanisme du transfert du fluor suppose un mécanisme de type S_N2 ou un transfert d'électron entre **V-7** et **V-8**.

¹⁶⁸ H. Teare, E.G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S.K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6821

¹⁶⁹ E. Lee, A.S. Kamlet, D.C. Powers, C.N. Neumann, G.B. Boursalian, T. Furuya, D.C. Choi, J.M. Hooker, T. Ritter, *Science*, **2011**, 334, 639

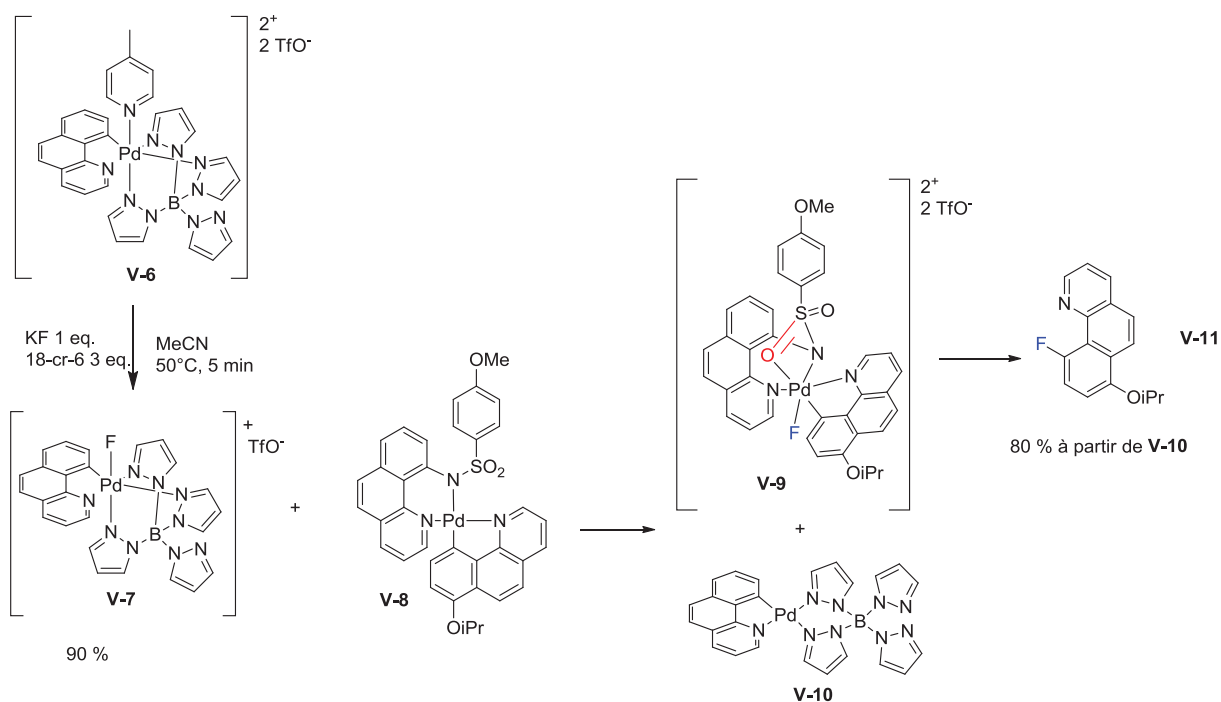


Schéma 59 : Utilisation de complexe de palladium(IV) comme agent de fluoration électrophile

5.1.2.2. Application au radiomarquage

Afin de développer une nouvelle méthode de ¹⁸F-fluoruration avec de bonnes activités spécifiques, cette réaction de fluoration a également été mise en œuvre entre le complexe **V-6** et le ¹⁸F⁻ dans l'acétone donnant l'agent [¹⁸F]fluorant [¹⁸F]**V-7** en 10 min (Schéma 60). La filtration de ce complexe sur une résine supportée sur polymère suivie de l'addition du complexe d'arylpalladium(II) **V-8** a permis d'obtenir, après chauffage pendant 10 min, les [¹⁸F]fluoroaryles [¹⁸F] **V-12**. Globalement, le séchage azéotropique du [¹⁸F]fluorure aqueux, les deux étapes de la réaction (capture du fluor puis transfert du fluor) et la purification du produit ¹⁸F-radiomarqué par HPLC prennent moins de 60 min. Par cette méthode, Ritter obtient de bons rendements radiochimiques et de bonnes activités spécifiques ce qui est une alternative à l'utilisation [¹⁸F]F-TEDA et une première application de couplage palladoassistée à partir d'un fluorure en radiochimie et en imagerie TEP.¹⁷⁰

¹⁷⁰ A.S. Kamlet, C.N. Neumann, E. Lee, S.M. Carlin, C.K. Moseley, N. Stephenson, J.M. Hooker, T. Ritter, *PLOS One*, **2013**, 8, 1

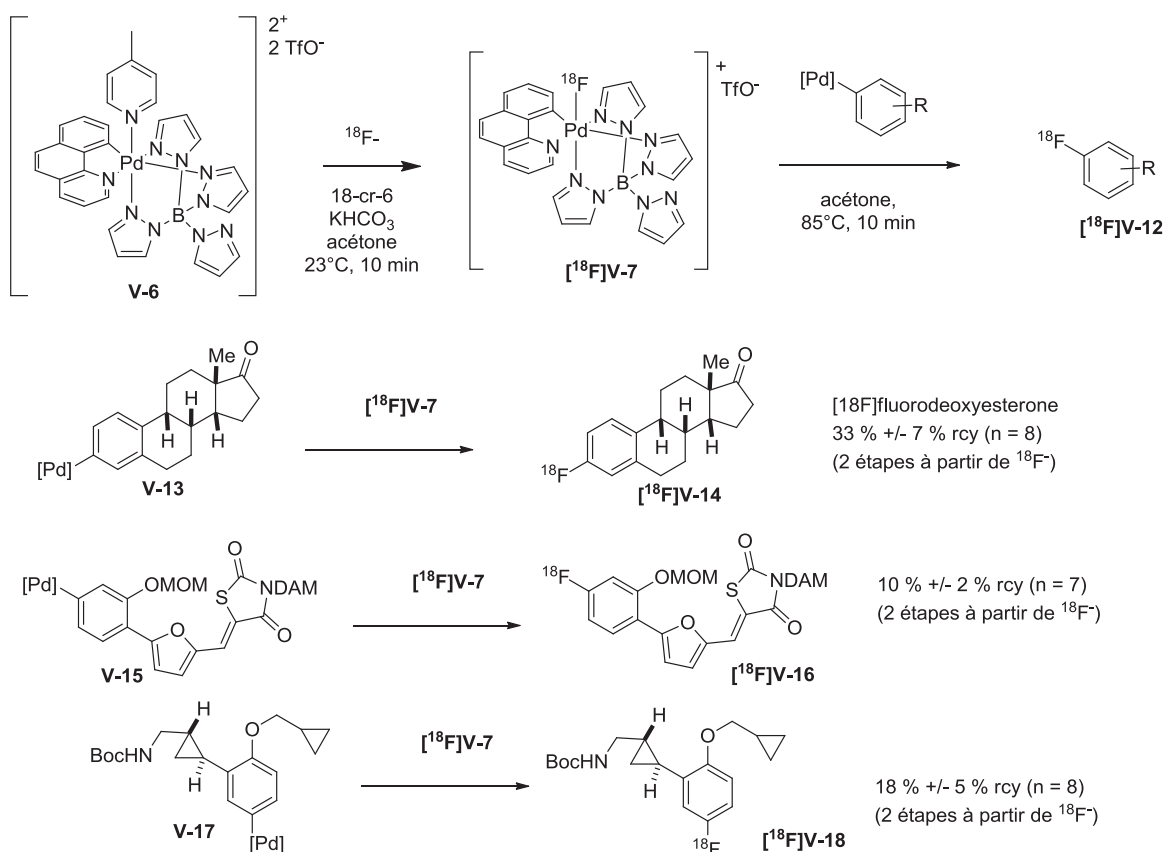


Schéma 60 : Application de la ^{18}F -fluoruration électrophile palladoassistée

5.1.3. Fluoruration nucléophile palladocatalysée

5.1.3.1. Premiers travaux

Le schéma général de la fluoruration nucléophile catalysée au palladium est décrit ci-dessous (Schéma 61) : l'addition oxydante d'un haloaryle ou aryltriflate sur du palladium(0) suivi d'un échange de ligand avec un ion fluorure (F^-) produit un complexe de fluorure d'arylpalladium(II) V-III , qui provoque la formation de la liaison C-F par élimination réductrice.

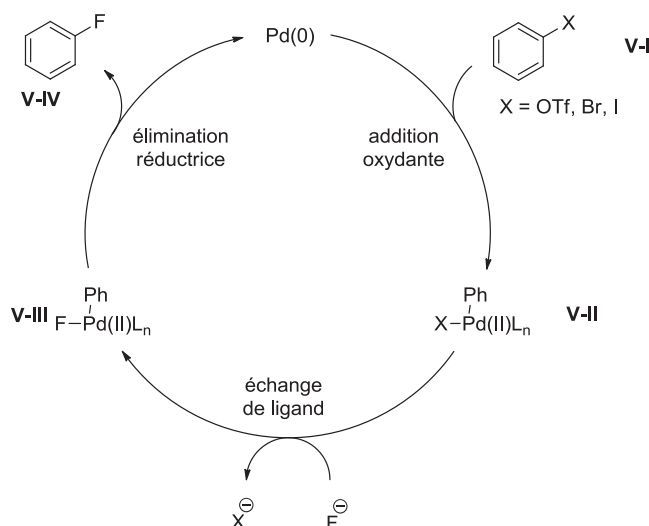


Schéma 61 : Mécanisme de la fluoration nucléophile palladocatalysée

L'addition oxydante d'haloaryle ou de pseudohaloaryle sur du palladium(0) a déjà été longuement étudiée et démontrée.¹⁷¹ Grushin a montré que l'échange d'halogène avec un fluorure est possible pour former des complexes de fluorure d'arylpalladium(II) et il a ainsi développé deux méthodes pour former ce type de complexe (Schéma 62).¹⁷² La première consiste en la réaction d'un dimère hydroxypalladium **V-19** avec du $\text{NEt}_3 \cdot (\text{HF})_3$ en présence d'une phosphine libre pour former un complexe monofluoré **V-20**. La deuxième montre que les complexes de fluorure de palladium **V-22** peuvent être préparés par échange de ligand I/F avec de l' AgF dans le benzène¹⁷² ou le toluène¹⁷³ en présence de ArI (5-10 mol%).

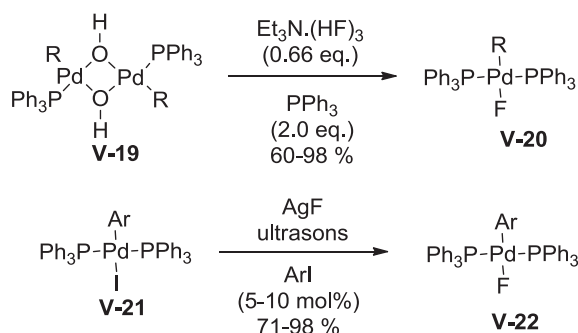


Schéma 62 : Premiers exemples de complexes fluorés de palladium(II)

Le fluorure de palladium $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{II})(\text{Ph})(\text{F})]$ est stable à l'état solide et en solution anhydre,¹⁷² cependant l'analyse RMN de solutions non anhydres suggère que l'eau peut faciliter le

¹⁷¹ J.K. Stille, K.S.Y. Lau, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 434

¹⁷² a) S.L. Fraser, M.Y. Antipin, V.N. Khroustalyov, V.V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4769 ; b) M.C. Pilon, V.V. Grushin, *Organometallics*, **1998**, 17, 1774

¹⁷³ W.J. Marshall, D.L. Thorn, V.V. Grushin, *Organometallics*, **1998**, 17, 5427

clivage de la liaison Pd-F (Schéma 63).¹⁷⁴ Bien que réversible, la stabilisation du complexe par des liaisons hydrogènes peut poser des problèmes pour l'élimination réductrice. L'utilisation de conditions anhydres est donc indispensable.

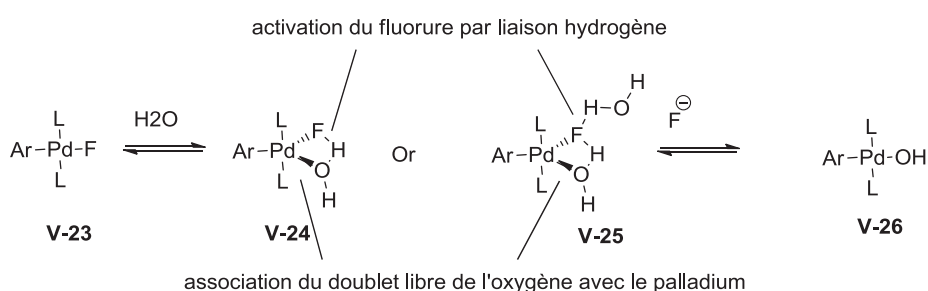


Schéma 63 : Influence de l'eau sur la stabilité des complexes fluorés de palladium(II)

La décomposition thermique de $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{II})(\text{Ph})(\text{F})]$ dans du toluène anhydre à 110°C est lente et aucune élimination réductrice C-F a été observée (Schéma 64). Cependant, des produits résultants de la formation de la liaison P-P, P-F et C-C ont été identifiés.¹⁷⁵

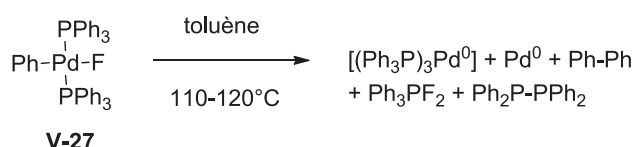


Schéma 64 : Formation de liaison C-C, P-F, P-P par thermolyse de $[(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{II})(\text{Ph})(\text{F})]$

Le complexe de fluorure d'arylpalladium **V-30** contient un ligand Xantphos,¹⁷⁶ une phosphine bidentate avec un angle de chélation large qui est connu pour faciliter l'élimination réductrice (Schéma 65).¹⁷⁷ Le complexe trifluorométhylé **V-28** a bien donné la formation de la liaison C-CF₃ avec un rendement quantitatif par chauffage à 80°C dans du benzène anhydre pendant 3h. La thermolyse du complexe fluoré **V-30** dans le benzène anhydre à 60°C provoque seulement la formation de la liaison P-F et non de la liaison C-F.

¹⁷⁴ D.C. Roe, W.J. Marshall, F. Davidson, P.D. Soper, V.V. Grushin, *Organometallics*, **2000**, 19, 4575

¹⁷⁵ V.V. Grushin, *Organometallics*, **2000**, 19, 1888

¹⁷⁶ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12644

¹⁷⁷ J. Yin, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6043

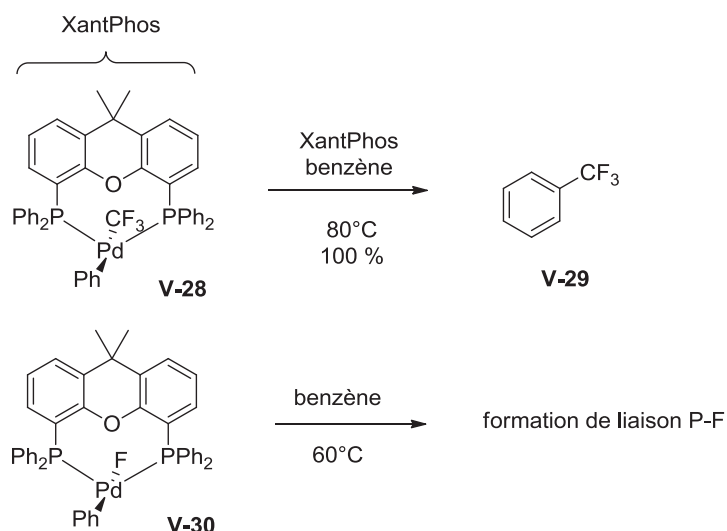


Schéma 65 : Utilisation d'un ligand bidentate pour faciliter l'élimination réductrice

Afin d'éviter la compétition avec la formation de la liaison P-F, le complexe **V-31**, sans ligand de type phosphine a été synthétisé.¹⁷⁸ La décomposition thermique de **V-31** dans le benzène anhydre n'a pas permis d'observer la formation de la liaison C-F (Schéma 66). Du *palladium black* (Pd(0)) et la formation de la liaison C-C donnant un produit biphenyl a été observé avec formation du complexe **V-32**.

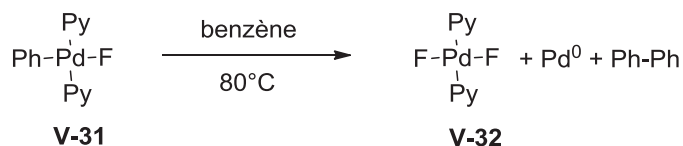


Schéma 66 : Ligands phosphines remplacés par des pyridines

5.1.3.2. Calculs de Yandulov pour comprendre l'élimination réductrice C-F

En 2007, Yandulov décrit des calculs sur l'élimination réductrice C-F à partir de complexe de fluorure d'arylpalladium(II).¹⁷⁹ Il explore ainsi différents ligands du palladium tels que les *N*-hétérocycliques carbènes et les phosphines.

La potentielle élimination réductrice C-F de (PMe₃)Pd(II)(Ph)F (**V-34**), qui adopte une configuration en forme de T, a été calculée (Schéma 67) par Yandulov.¹⁷⁹ L'enthalpie d'activation de la formation de la liaison Ph-F a été prédite à ΔH = 25.1 kcal/mol. Cependant la migration réversible du phényle sur la phosphine, telle que cela a pu être observé par Grushin,¹⁷⁵ a une enthalpie

¹⁷⁸ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 918

¹⁷⁹ V.D. Yandulov, N.T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1342

d'activation plus basse de $\Delta H = 21.1$ kcal/mol. De plus la dimérisation de **V-34** en **V-33** a été calculée comme étant exothermique avec un ΔH° de -21.8 kcal/mol.

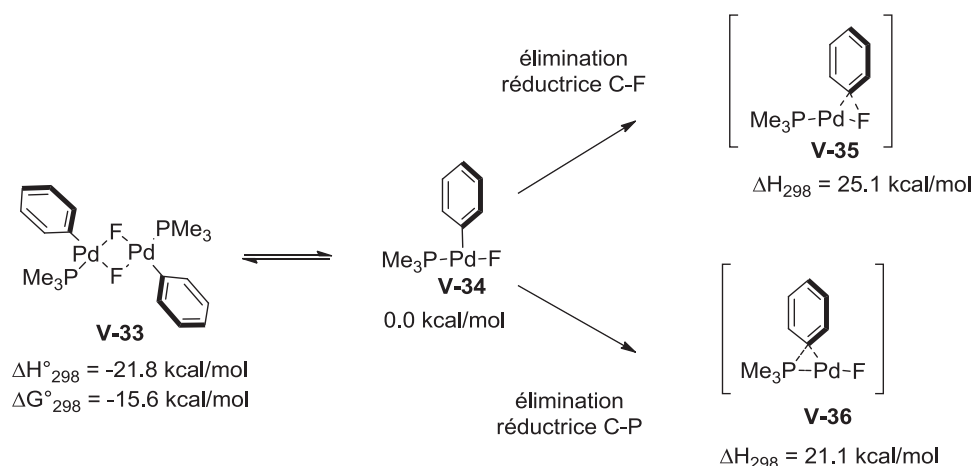


Schéma 67 : Enthalpie d'activation de la formation du dimère et des éliminations réductrices C-F et C-P

Pour éviter la formation du dimère, un complexe de fluorure de palladium tetracoordiné pourrait être utilisé. Cependant l'enthalpie d'activation de l'élimination réductrice C-F du complexe tetracoordiné $(PMe_3)_2Pd(II)(Ph)F$ **V-38** serait alors de 38.8 kcal/mol, ce qui est trop élevé pour une application simple au laboratoire (Schéma 68).

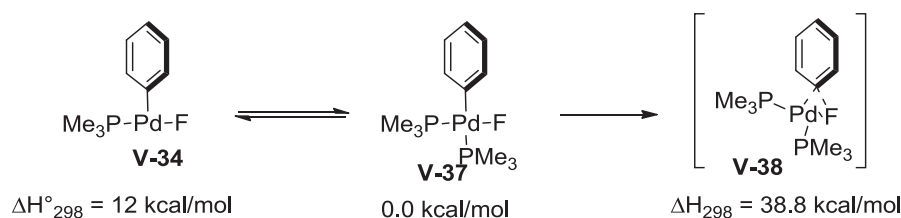


Schéma 68 : Enthalpie d'activation du complexe tetracoordiné

Les calculs de Yandulov prédisent que dans le cas du complexe NHC tricoordiné **V-39**, l'élimination réductrice Ar-F est plus facile avec des substituants électroattracteurs sur l'aromatique, ce qui est similaire à l'élimination réductrice C-X reportée précédemment et à la substitution nucléophile aromatique (Schéma 69).

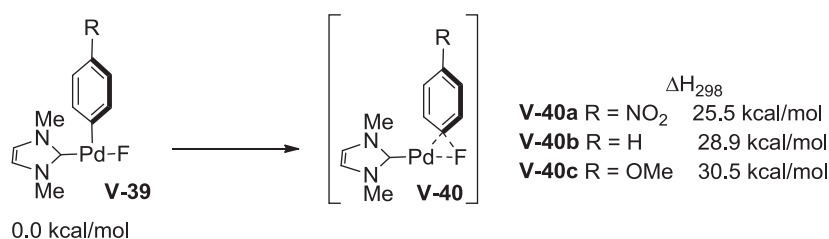


Schéma 69 : Complexes de carbène tricoordinés

Yandulov a effectué des calculs supplémentaires sur l'effet de la présence d'un donneur de liaison hydrogène et a montré que les liaisons hydrogènes stabilisent le complexe plutôt que l'état de transition (Schéma 70).

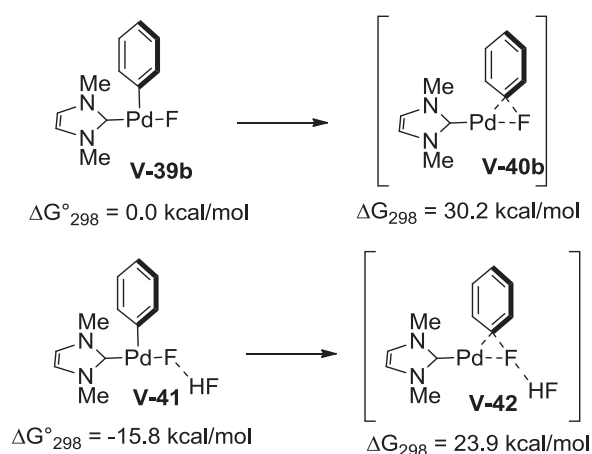


Schéma 70 : Effet de la présence de liaison hydrogène

Yandulov propose alors que la déstabilisation de dimères de fluorure de palladium comme **V-43** avec des ligands encombrés devrait augmenter la concentration de complexes de fluorure d'arylpalladium tricoordiné qui pourrait alors conduire à l'élimination réductrice C-F. Le complexe **V-43** avec un groupement électroattracteur sur l'aromatique et une phosphine encombrée telle que PtBu_3 n'a pas montré d'élimination réductrice C-F à 60°C pendant 160h. Cependant lors de l'ajout d'une phosphine encombrée telle que la *t*BuXPhos, développée par Buchwald, et ayant montré son intérêt dans la formation de nombreuses liaisons C-X incluant les C-O,¹⁸⁰ environ 10 % de formation de la liaison C-F a été observé après 22h à 60°C (Schéma 71). Cette première observation de la formation d'une liaison Ar-F à partir d'un complexe de fluorure d'arylpalladium(II) était un résultat très prometteur.

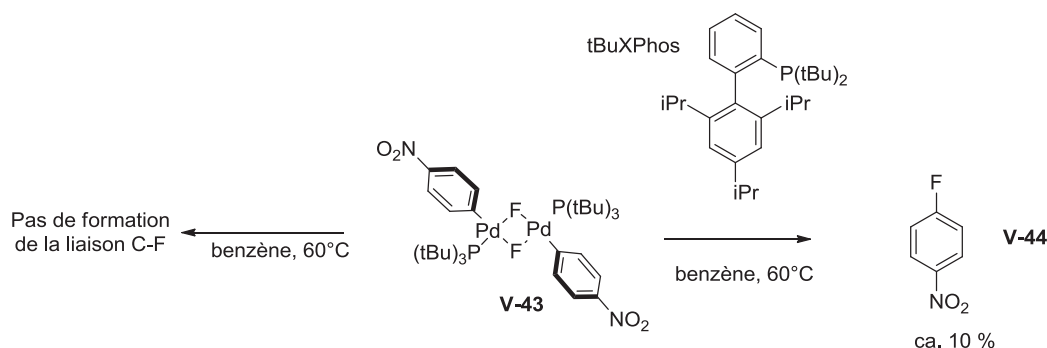


Schéma 71 : Fluoration par ajout de *t*BuXPhos

¹⁸⁰ C.H. Burgos, T.E. Barder, X. Huang, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4321

Cependant la preuve d'une élimination réductrice C-F n'était pas encore établie. En effet, en 2007 Grushin propose une élimination réductrice de la liaison C-P suivi d'une substitution nucléophile aromatique pour expliquer les 10 % de rendement de Yandulov (Schéma 72).¹⁸¹

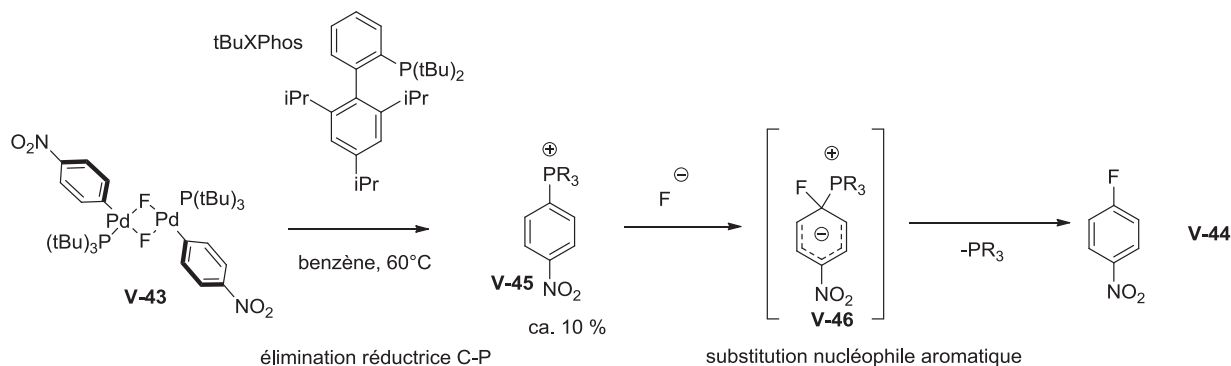


Schéma 72 : Mécanisme supposé de la fluoration par élimination réductrice C-P et SNAr

5.1.3.3. Travaux de Buchwald

En 2008, Buchwald décrit la première fluoration nucléophile aromatique catalysé au palladium ainsi que l'élimination réductrice C-F à partir d'un complexe de palladium(II).¹⁶⁵ La clé de ce succès a été le développement d'une phosphine encombrée monodentate, la BrettPhos,¹⁸² et son dérivé tBu qui donne des complexes tricoordinés du palladium (Figure 42).

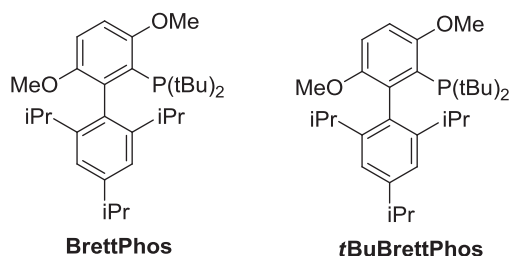


Figure 42 : Ligands BrettPhos et tBuBrettPhos développés par Buchwald

Les complexes de type ArPd(II)(X)(L) (L = 2-biphénylphosphine de Buchwald) sont connus pour former une structure tricoordinée en T, où le 4^{ème} site de coordination est occupé par le motif biphényl de la phosphine (Schéma 73).¹⁸³ Quand le complexe de bromure de palladium(II) tricoordiné **V-47** est traité avec de l'AgF, le complexe fluoré correspondant **V-48** est obtenu. Sa structure a été confirmée à l'état solide par cristallographie des rayons X. Sous chauffage de **V-48** dans le toluène à 100°C pendant 2h, la formation de la liaison C-F est observée avec un rendement de 15-25 %.

¹⁸¹ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *Organometallics*, **2007**, 26, 4997

¹⁸² B.P. Fors, D.A. Watson, M.R. Biscoe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 13552

¹⁸³ T.E. Barder, S.D. Walker, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 4685

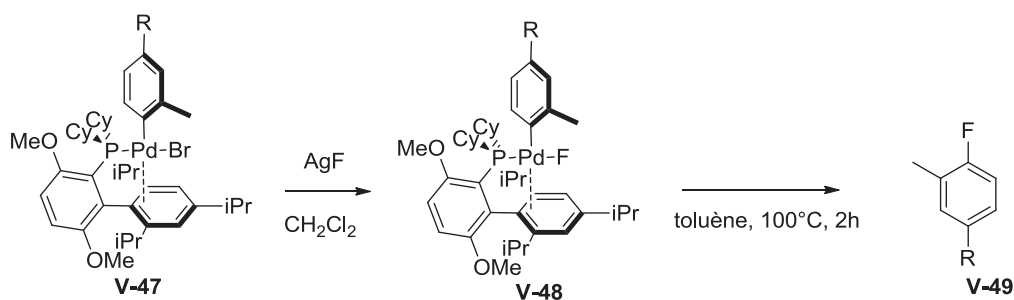


Schéma 73 : Fluoration par la BrettPhos

Dans l'état solide de **V-48**, la phosphine et le fluorure occupe mutuellement des sites de coordination en position trans.¹⁸⁴ Cette relation trans peut être responsable du succès de l'élimination réductrice C-F par rapport à P-F qui a été observé sur d'autres complexes (Schéma 74).¹⁸⁵

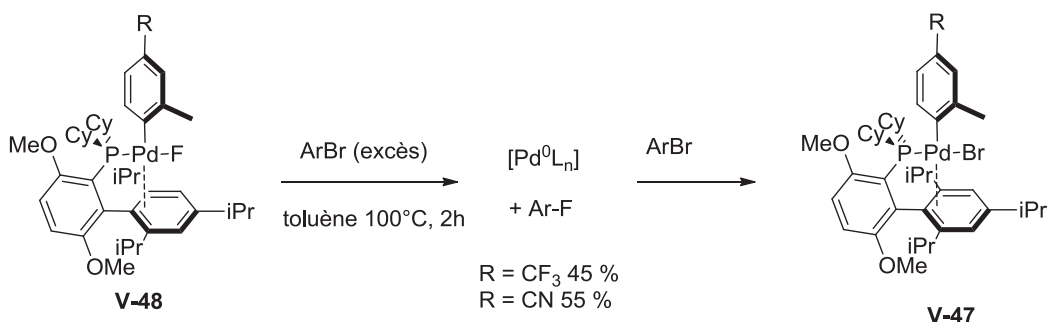


Schéma 74 : Fluoration en présence de ArBr

Buchwald a réussi à transposer cette réaction stœchiométrique à la catalyse en utilisant le précurseur de palladium(0) stable [(cinnamyl)Pd(II)(Cl)]₂, la phosphine encombrée *t*BuBrettPhos et le CsF (Schéma 75). Les substrats étudiés montrent que des aryles riches ou pauvres en électrons, *ortho*-substitués ou *ortho*-disubstitués, tout comme les hétérocycles sont compatibles avec les conditions de réaction. Cependant les substrats possédant des groupements protiques n'ont pas montré de fluoration, probablement dû à la forte basicité du fluorure dans des conditions anhydres.

¹⁸⁴ C.R. Landis, T.K. Firman, D.M. Root, T. Cleveland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1842

¹⁸⁵ R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley : Hoboken, **2005**

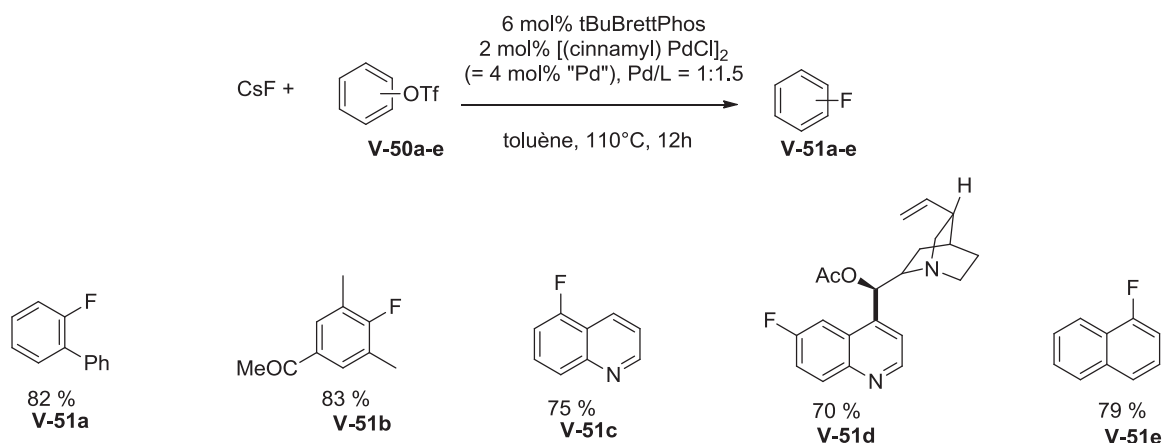


Schéma 75 : Exemplification de la fluoration nucléophile palladocatalysée développée par Buchwald

Cependant, en vue d'une future application en imagerie TEP, il est nécessaire d'avoir une réaction beaucoup plus rapide (12 h jusqu'à présent) étant donné la demi-vie de 109 min du ^{18}F . En utilisant 5 mol% de $[(\text{COD})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ comme précatayseur et 10 mol% de tBuBrettPhos, avec 3 eq. de CsF, la réaction est complète en 2.5 h dans le toluène à 110°C (Schéma 76).

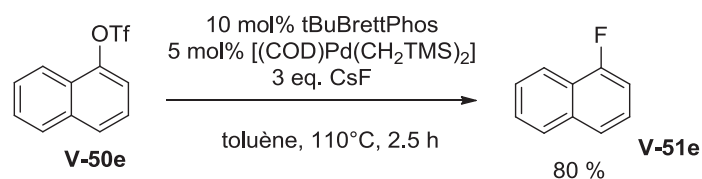


Schéma 76 : Utilisation du $[(\text{COD})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$

En augmentant la quantité de CsF à 6 eq. et en ajoutant 30 % d'un agent solubilisant (le dimethyl ether de poly(éthyléneglycol)) une conversion totale est observée en moins de 30 min avec 71 % de rendement. L'ajout de CsF en excès a démontré être nécessaire pour pousser la conversion au maximum bien que le rôle de cet excès ne soit toujours pas expliqué. Cependant, ceci constitue un inconvénient majeur à l'extrapolation au radiomarquage en provoquant une dilution isotopique et donc une faible activité spécifique.

5.1.4. Fluoration nucléophile palladocatalysée avec ^{18}F

Depuis la publication de Buchwald en 2009, plusieurs groupes de recherche ont commencé à travailler sur la fluoration nucléophile palladocatalysée avec du fluor 18. Deux posters présentés au « 19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences » en août 2011, sont les premières

données publiées sur cette fluoration.^{186,187} Les travaux de Coenen ont abouti à une publication en 2012. Les résultats décrits sont présentés ci-dessous.

5.1.4.1. Coenen, Jülich¹⁸⁶

Le groupe de Coenen a tenté de développer un protocole de radiomarquage au fluor 18 sans ajout d'additifs fluorés. Leurs premières expériences ont montré que lorsque la réaction de ¹⁸F-fluoruration est réalisée dans des tubes Weaton® classiques (Pyrex®), différents problèmes de solubilités ont été rencontrés et notamment causés par l'adsorption en surface du [¹⁸F]fluorure dans des quantités non négligeables. L'adsorption du fluorure diminue généralement suivant le matériau qui compose le réacteur suivant cet ordre : Pyrex® > carbone vitreux > platine.¹⁸⁸ Ils ont alors développé un réacteur en carbone vitreux (*glassy carbon* en anglais, Sigradur®) qui permet de s'affranchir un peu plus du problème d'adsorption dans des coûts modérés.

Afin d'adapter les conditions développées par Buchwald à la radiochimie du fluor 18 sur le naphtyltriflate **V-50e**, le temps de réaction a été fixé à 45 min et la température à 150°C pour augmenter la cinétique de la réaction (Schéma 77). Dans ces conditions, un rendement radiochimique de 13 % maximum a été observé. L'importance de la source de palladium décrite par Buchwald a bien été observé avec un rendement radiochimique de 12.5 % avec le [(COD)Pd(CH₂TMS)₂] et de 7.1 % avec le [(cinnamyl)Pd(II)(Cl)]₂. Aucun produit n'a été observé lors de l'utilisation de PdCl₂ ou de Pd₂dba₃.

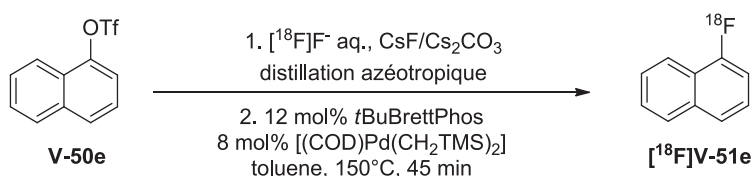


Schéma 77 : ¹⁸F-fluoruration de Coenen¹⁸⁶

L'addition de CsF s'est montrée décisive dans l'augmentation du rendement radiochimique. En effet, plus la quantité de CsF non radioactif ajouté augmente, plus le rendement est élevé (Tableau 34, entrées 1-5). Le remplacement du CsF par du Cs₂CO₃ ou du CsCl n'a pas amélioré la

¹⁸⁶ a) J. Cardinale, J. Ermet, F. Kügler, A. Helfer, H.H. Coenen, *Studies on Pd-catalytic nucleophilic 18F-fluorination of aryl triflate*, poster, *19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Amsterdam, **2011** ; b) J. Cardinale, J. Ermet, F. Kügler, A. Helfer, M.R. Brandt, H.H. Coenen, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2012**, 55, 450

¹⁸⁷ S.V. Selivanova, F. Combe, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, *Palladium catalyzed nucleophilic radiofluorination of aromatic compounds*, poster, *19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Amsterdam, **2011**

¹⁸⁸ L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 17, 2853

réaction. Cependant, le rôle de l'additif CsF n'est toujours pas clairement défini dans l'amélioration des rendements. La dilution isotopique entraînée par l'ajout de CsF conduit à de très faibles activités spécifiques.

Entrée	Addition de CsF	RCY %
1	1 μ mol	2.5 \pm 1.8 %
2	5 μ mol	9.8 \pm 1.6 %
3	10 μ mol	12.5 \pm 3.3 %
4	15 μ mol	21.2 \pm 6.3 %
5	20 μ mol	32.6 \pm 3.5 %

Tableau 34 : Ajout de CsF comme additif

5.1.4.2. *Ametamey, ETH Zurich*¹⁸⁷

Le groupe d'Ametamey a lui aussi repris les travaux de Buchwald en essayant de radiomarquer plusieurs substrats bromés ou triflates en utilisant le [(cinnamyl)Pd(II)(Cl)]₂ comme précurseur de palladium. Ils ont démontré la faisabilité de la réaction lors de l'utilisation de BrettPhos et tBuBrettPhos (Schéma 78).

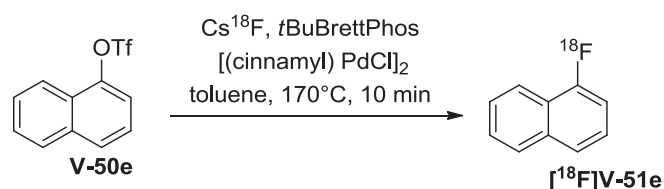


Schéma 78 : ¹⁸F-fluoration d'Ametamey

Sur le naphthyltriflate **V-50e**, le DMSO et le toluène ont été testé comme solvant, mais uniquement le toluène laisse apparaître la formation de produit radiomarqué. Un solvant apolaire est donc nécessaire dans ces conditions. La présence de Kryptofix K[2.2.2] semble délétère pour cette réaction.

Lors du chauffage à 170°C dans le toluène, un rendement de 85 % est observé en 10 min mais une dégradation du produit fluoré se produit pour donner 65 % de rendement au bout de 30 min de réaction. Ces rendements sont à utiliser avec précaution car ils sont décrits par les auteurs comme estimés à partir de CCM et le pourcentage donné est basé sur la quantité de fluorure solubilisé dans le solvant de réaction. La solubilité du ¹⁸F/¹⁹F-fluorure dans le toluène est inférieure à

5 % d'après les auteurs. Le rendement radiochimique réel serait donc inférieur à 4 % à 170°C dans le toluène pendant 10 min.

Enfin, les résultats décrits par l'équipe d'Ametamey sont à utiliser de manière qualitative quant à la faisabilité de la réaction et non de manière quantitative car aucune précision n'est donnée sur les quantités de précurseur de palladium, de ligands et de CsF ajoutées. Ils constituent néanmoins une première preuve de la ^{18}F -fluoruration par catalyse au palladium.

5.2. Méthodologie de synthèse sur le naphtyltriflate

5.2.1. Adaptation des conditions développées par Buchwald

L'application de la fluoruration palladocatalysée développée par Buchwald à la ^{18}F -fluoruration nécessite d'adapter les conditions de réaction aux contraintes de la radiochimie du fluor 18. Au CERMEP, centre d'imagerie *in vivo* multimodale, nous disposons d'automates de fluoruration standards (type TRACERlab MX FDG® ou Neptis®) (Figure 43).



Figure 43 : Automate de fluoruration TRACERlab MX FDG® et Neptis®

La présence du cyclotron sur le site du CERMEP permet d'avoir une remontée directe du fluor 18 en solution aqueuse de la cible vers l'automate. Afin de mettre au point la méthode de radiomarquage palladocatalysée au fluor 18, nous avons repris le même substrat modèle utilisé par Buchwald, Coenen et Ametamey : le naphtyl triflate **V-50e**.

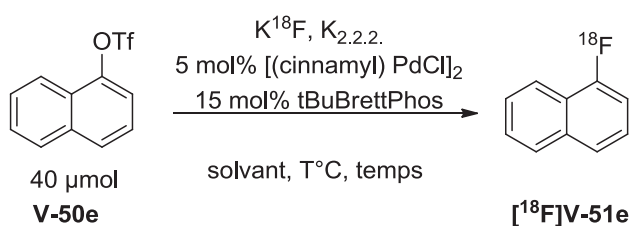


Schéma 79 : Conditions de ^{18}F -fluoruration utilisées

Les différents essais de fluoration ont été réalisés sur une même quantité de fluor 18 qui s'élève à 1 Ci et sur 40 μmol de naphtyl triflate **V-50e**. Le fluor 18 arrive dans l'automate sous forme de K^{18}F avec un cryptant : le Kryptofix K[2.2.2] (Schéma 79).

Pour des raisons pratiques, les quantités de palladium $[(\text{cinnamyl})\text{Pd}(\text{II})(\text{Cl})]_2$ et de ligand *t*BuBrettPhos ont été augmentées par rapport aux conditions de Buchwald (respectivement 2 mol% et 6 mol%, soit $\text{Pd/L} = 1 : 1.5$) à 5 mol% et 15 mol% en gardant le même rapport $\text{Pd/L} 1 : 1.5$.

L'observation et la quantification des produits formés s'effectuent à l'aide d'une HPLC possédant un détecteur UV et un détecteur de radioactivité. Une HPLC témoin a été réalisée en présence de naphtyltriflate **V-50e**, 1-naphtol, naphthalène et 1- et 2-fluoronaphtalène afin de connaître les temps de rétention correspondants (Figure 44).

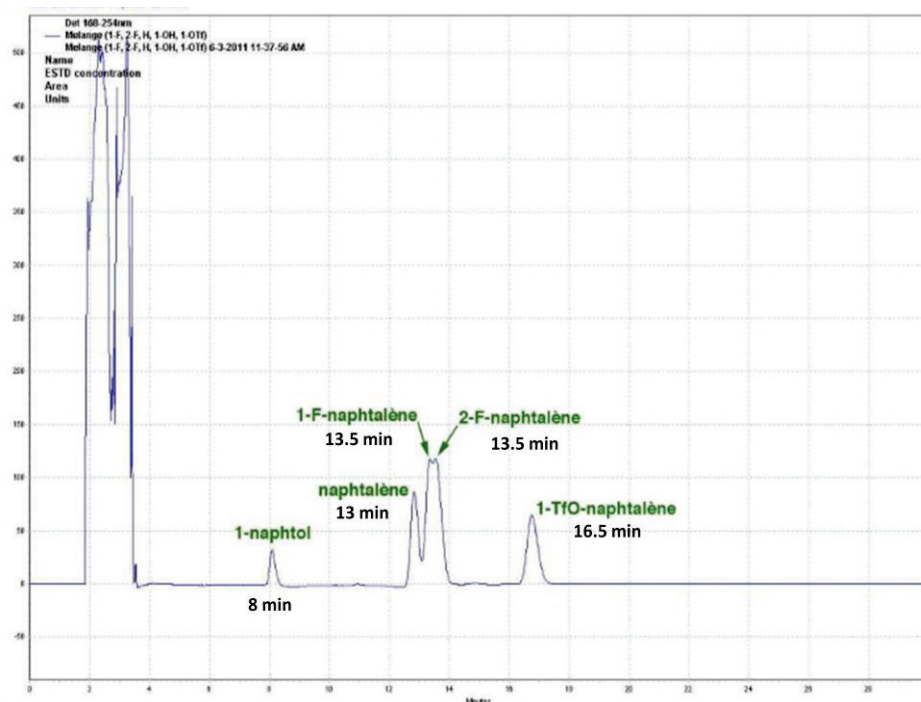


Figure 44 : HPLC de référence

Le but de cette optimisation a été de transposer les conditions développées par Buchwald afin de garder un aspect pratique en utilisant des conditions standards facilement extrapolables. Il ne s'agit donc pas de mettre au point un nouveau procédé technique de synthèse mais seulement d'appliquer la réaction à la technique de radiomarquage déjà existante au CERMEP et aux automates disponibles.

5.2.2. Optimisation des conditions de réaction

5.2.2.1. Effet de solvant et de température

Pour améliorer les conditions de réaction les effets du solvant et de la température ont été étudiés. Une optimisation du temps de chauffage dans le toluène à 105°C a montré que 10 min de réaction était insuffisantes pour observer un début de ^{18}F -fluoruration alors que 28 min permettent l'apparition de 3 pics radioactifs en HPLC (12, 13 et 13.5 min), dont celui du produit attendu à 13.5 min (Tableau 35, entrées 1 et 2). La faible solubilité des réactifs dans le toluène a posé des problèmes d'injection au niveau des seringues sur l'automate, justifiant l'utilisation de solvants plus polaires.

Entrée	Solvant	Température	Temps de chauffage	Observation
1	Toluène	105°C	10 min	Aucun pic radioactif
2	Toluène	105°C	28 min	3 pics radioactifs 12, 13 et 13.5 min
3	Dioxane	95°C	28 min	Aucun pic radioactif
4	DMSO	150°C	20 min	3 pics radioactifs 12, 13 et 13.5 min
5	DMSO	175°C	20 min	2 pics radioactifs 12 et 13.5 min

Tableau 35 : Etude du solvant et de la température

Dans le dioxane aucun produit radioactif n'a été observé (entrée 3). Cependant, dans le DMSO en augmentant la température, un profil HPLC similaire à celui du toluène a été observé avec l'apparition de 3 pics radioactifs dont un à 13.5 min correspondant au 1-fluoronaphtalène (entrée 4).

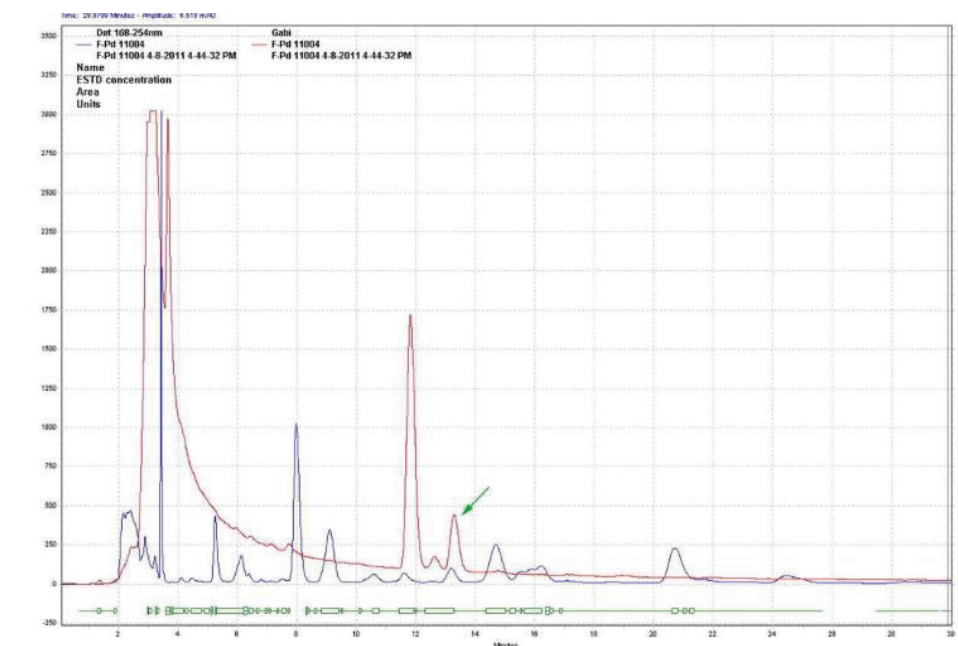


Figure 45 : HPLC du radiomarquage dans le DMSO à 150°C (courbe bleu : UV, courbe rouge : radioactivité)

Dans le DMSO à 150°C (Figure 45), un pic majoritaire à 12 min est observé ainsi qu'un pic résiduel à 13 min. Le produit radiomarké attendu sort à 13.5 min. A 175°C, le pic à 12 min est observé en faible quantité et le pic résiduel qui était observé à 13 min a disparu (entrée 5). Le produit attendu est toujours présent mais en faible quantité. Une hypothèse peut être faite sur la nature du pic observé à 12 min. il pourrait en effet s'agir du complexe palladofluoré formé lors du cycle catalytique, avant élimination réductrice. Lors de ces deux essais, la formation de naphtol a été observée ce qui peut provenir de traces d'eau présentes après l'étape de distillation azéotrope. Au vu de ces résultats, la température optimum de réaction se situe à 150°C.

5.2.2.2. Agent solubilisant et solvant

Buchwald a démontré qu'en ajoutant un agent solubilisant tel que le diméthyl éther de poly(éthylèneglycol), la réaction de fluoration était améliorée.¹⁶² La réaction a alors été réalisée dans le diglyme et le triglyme. Ces deux solvants dérivés de l'éthylène glycol pourraient alors jouer à la fois le rôle de solvant, supportant une température élevée de réaction (respectivement T_{eb} = 162°C et 216°C), et d'agent solubilisant.

Entrée	Solvant	Température	Temps de chauffage	Observation
1	Diglyme	150°C	28 min	1 pic radioactif [¹⁸ F]V-52e
2	Diglyme	150°C	55 min	1 pic radioactif [¹⁸ F]V-52e
3	Triglyme	150°C	28 min	1 pic radioactif faible [¹⁸ F]V-52e

Tableau 36 : Utilisation du diglyme et triglyme comme solvant solubilisant

La réaction réalisée dans le diglyme pendant 28 min a montré l'apparition d'un produit radioactif unique (Figure 46) correspondant au ¹⁸F-fluoronaphtalène. Après purification, un rendement radiochimique de 0.78 ± 0.12 % a été obtenu (Tableau 36, entrée 1). Suivant la qualité du solvant anhydre utilisé le rendement peut varier jusqu'à être nul. Un deuxième essai a été réalisé avec un temps de réaction deux fois plus long mais aucune amélioration en HPLC n'a été observée (entrée 2). L'utilisation du triglyme a montré l'apparition unique, mais faible, du produit attendu en HPLC (entrée 3). Le diglyme a donc été utilisé comme solvant de choix par la suite.

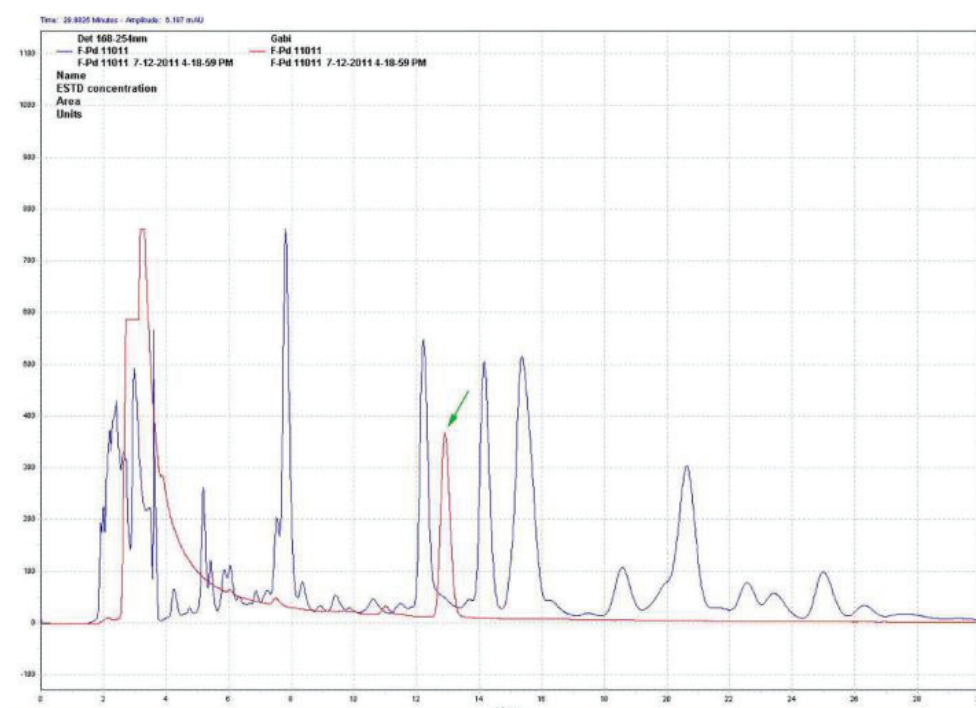


Figure 46 : HPLC de la réaction dans le diglyme à 150°C

5.2.2.3. Technique d'addition dans le réacteur

Lors de la préparation de l'automate de radiosynthèse, une seringue unique contient, en solution dans le diglyme, le palladium, la phosphine et le naphthyl triflate **V-50e**. La formation de complexes de palladium avant la mise en contact du ¹⁸F-fluorure pourrait expliquer la faible réactivité

observée lors du radiomarquage. Au niveau de l'automate, un système d'injection « en T » a été mis en place afin de pouvoir ajouter les réactifs séparément (Tableau 37).

Entrée	Seringue 1	Seringue 2	Rendement
1	« Pd » + L	V-51e	0 %
2	« Pd » + V-51e	L	0.30 %
3	V-51e + L	« Pd »	0.97 %

Tableau 37 : Utilisation du système d'injection en T

Parmi les 3 réactifs se trouvant jusqu'à présent dans l'unique seringue, les trois possibilités d'ajout ont été réalisées (entrées 1-3). La préparation au préalable d'une seringue mettant en présence le palladium et la phosphine n'a montré aucune réaction (entrée 1). Ainsi la préformation du complexe de palladium trop à l'avance doit être évitée. La mise en présence du palladium avec le triflate **V-50e** donne uniquement 0.30 % de rendement radiochimique après réaction (entrée 2).

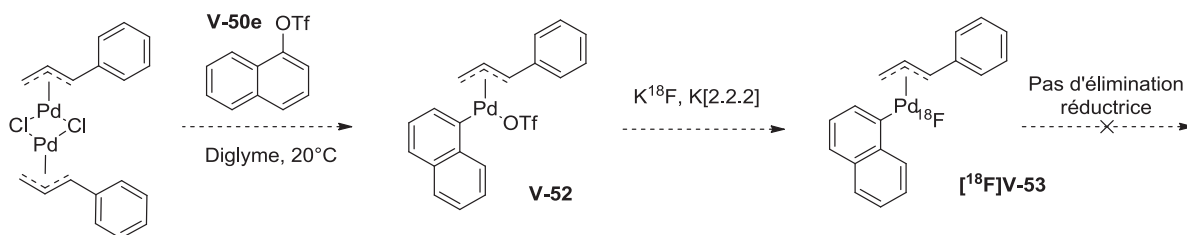


Schéma 80 : Mise en présence du palladium et du triflate

La possible addition oxydante du triflate sur le palladium en l'absence de la phosphine peut aboutir à un complexe stable, qui malgré la plausible transmétallation des ^{18}F -fluorures, ne peut conduire à une élimination réductrice efficace en l'absence de *t*BuBrettPhos (Schéma 80). En effet, l'étape d'élimination réductrice C-F a été observée par Buchwald uniquement dans le cas de biphénylphosphine, dont le noyau aromatique occupe le 4^{ème} site de coordination du palladium.¹⁸³

Le mélange inerte entre le triflate et la phosphine montre bien que la complexation au préalable du palladium à un des réactifs est délétère pour la réaction. Un rendement de 0.97 % a ainsi été obtenu (entrée 3). Cependant, l'augmentation non significative du rendement par rapport à l'utilisation d'une seule seringue a conduit à poursuivre avec une seule seringue pour s'affranchir du système « en T » sur l'automate.

5.2.2.4. Etude du précatalyseur au palladium

Entrée	Source de palladium	tBuBrettPhos	Pd/L	Rendement
1	[(cinnamyl)Pd(II)(Cl)] ₂ 5 mol%	15 mol %	1 : 1.5	0.78 ± 0.12 %
2	[(COD)Pd(CH ₂ TMS) ₂] 8 mol%	20 mol%	1 : 2.5	0.37 %

Tableau 38 : étude du précatalyseur

Le deuxième précatalyseur au palladium [(COD)Pd(CH₂TMS)₂] utilisé par Buchwald a été testé (Tableau 38, entrée 2). Le rendement radiochimique obtenu de 0.37 % est inférieur à celui du précatalyseur [(cinnamyl)Pd(II)(Cl)]₂ (entrée 1). Ce rendement est cependant à relativiser sur l'efficacité du précatalyseur étant donné que le rapport Pd/L est de 1:2.5. Il a déjà été démontré par le passé qu'un excès de ligand peut être délétère à la réaction. Les quantités optimales en Pd/L pour ce type de couplage sont comprises entre 1:1 et 1:1.5 ce qui suggère que l'espèce catalytique active est un complexe monophosphine-palladium, comme proposé par Buchwald.¹²⁸ Un complexe biphosphine-palladium a pu se former dans le cas du [(COD)Pd(CH₂TMS)₂] ce qui bloque le cycle catalytique et ainsi entraîne une chute du rendement radiochimique. Il sera donc intéressant par la suite de comparer ce résultat à un essai réalisé dans des proportions Pd/L 1 : 1.5.

5.2.2.5. Addition de [¹⁹F]CsF

Contrairement aux équipes de Coenen et de Ametamey, il n'a pas été tenté d'ajouter du CsF « froid » afin d'augmenter les rendements de réaction. En effet le but est d'aboutir à long terme à une méthode de ¹⁸F-fluoruration palladocatalysée applicable en imagerie TEP. Or l'ajout de CsF (et donc de ¹⁹F) contribue à diminuer significativement l'activité spécifique de la molécule formée ce qui réduit considérablement son intérêt en imagerie.

5.3. Conclusion

Les rendements radiochimiques faibles obtenus jusqu'à présent (0.97 % au maximum) peuvent s'expliquer par plusieurs points :

- L'utilisation d'un réacteur en Pyrex® voit l'adsorption sur les parois d'une grande quantité de ¹⁸F-fluorures, qui deviennent alors inactifs dans le cycle catalytique,
- Le ¹⁸F-fluorure sous forme de K¹⁸F et associé à un cryptant peut avoir un effet sur la réaction suivant les substrats,

- L'étape de distillation azéotropique pour éliminer l'eau afin de récupérer les fluorures « nus » ne garantit pas un système totalement anhydre dans le réacteur. De plus l'utilisation de solvant bien anhydre est requise,
- Le faible temps de réaction, ajouté à la faible quantité de ^{18}F -fluorure dans le milieu ne permettent pas au cycle catalytique de fonctionner efficacement.

L'utilisation d'un réacteur en « *glassy carbon* » ou en platine, l'ajout de tamis moléculaire à la réaction ou encore la modification de la formulation des ^{18}F -fluorures (changement de cryptant, remplacement du potassium par un autre contre-ion, par exemple le césium, utilisation de « fluorure sec »¹⁸⁹) pourrait permettre d'augmenter le rendement de la réaction tout en restant dans des conditions applicables en imagerie TEP et seront donc les prochains essais à réaliser. En revanche, il est pour l'instant impossible de s'affranchir du faible temps de réaction et de la faible quantité de ^{18}F -fluorure utilisée pour rester dans des conditions de radiomarquage idéales pour l'imagerie.

Le design de nouveaux précatalyseur au palladium et de nouveaux ligands de type biphosphine pourrait aussi permettre d'augmenter la vitesse du cycle catalytique et ainsi augmenter les rendements de réaction en ^{18}F -fluoruration.

¹⁸⁹ C.F. Lemaire, J.J. Aerts, S. Voccia, L.C. Libert, F. Mercier, D. Goblet, A.R. Plenevaux, A.J. Luxen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3161

Conclusion générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse sur le récepteur 5-HT₇ ont fait suite à la publication par notre laboratoire d'une première série de radiotracer des récepteurs 5-HT₇. Les molécules présentées dans ce mémoire ont montré des affinités légèrement meilleures que celles de la première série pour le récepteur, ainsi que des résultats TEP encourageant, notamment pour le [¹⁸F]2F3P3. Nous avons aussi démontré la compétition de ces molécules avec la glycoprotéine P qui provoque une expulsion rapide du cerveau des radioligands chez le rat et nécessite donc d'utiliser un modèle animal plus proche de l'homme pour avoir des images TEP représentatives. D'un point de vue chimique, nous avons pu mettre au point une voie de synthèse des ligands plus efficace et reproductible que pour la première série.

Le début de la recherche de nouveaux radioligands des récepteurs 5-HT₆ a été la publication du [¹¹C]GSK215083. Le noyau quinoline, intéressant d'un point de vue synthétique et biologique, a été le point de départ de notre recherche. La synthèse des ligands de type quinoline a abouti à 10 molécules et à la sélection d'un radioligand sélectif des récepteurs 5-HT_{2A}, le [¹⁸F]2FNQ1P. La tentative de modification de l'hétérocycle central en pyridine ou benzoxazole n'a pas donné de meilleurs ligands. Les premières images TEP du [¹⁸F]2FNQ1P sont prometteuses avec un marquage spécifique au niveau du cerveau et sa sélectivité *in vitro* vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A} en fait un candidat de choix comme radiotracer des récepteurs 5-HT₆. L'étude plus poussée de la sélectivité envers d'autres récepteurs et des expériences de blocage *in vivo* sur le chat voire sur le primate permettront de confirmer le choix du [¹⁸F]2FNQ1P comme radiotracer des récepteurs 5-HT₆.

La synthèse de ces ligands 5-HT₆ de type quinoline a mis en évidence une réaction secondaire de désulfonylation lors de couplages de sulfinates pallado-catalysés. Une optimisation de cette réaction sur différentes quinolines et analogues hétérocycliques a permis de valoriser cette réaction et d'en comprendre le mécanisme.

La dernière partie de ce mémoire portait sur les premiers essais de mise au point d'une ¹⁸F-fluoruration palladocatalysée en automate pour l'utiliser dans la synthèse de radioligand marqués au fluor 18. L'enjeu était de mettre au point cette fluoruration tout en respectant des conditions applicables lors de la synthèse de radioligands pour l'imagerie médicale. Les premières investigations ont permis d'obtenir un rendement proche de 1 % et d'étudier les différents paramètres influençant la réaction. La poursuite de l'étude de cette nouvelle méthode de ¹⁸F-fluoruration permettra de s'affranchir des limitations des réactions de substitution classiques.

Bibliographie intégrale

- ¹ J. R. Raymond, Y. V. Mukhin, A. Gelasco, J. Turner, G. Collinsworth, T. W. Gettys, J.S. Grewal, M.N. Garnovskaya, *Pharmacol. Ther.*, **2001**, 92, 179
- ² A.J. Thompson, S.C.R. Lummis, *Curr. Pharm. Des.*, **2006**, 12, 3615
- ³ F.J. Monsma, Jr, Y. Shen, R.P. Ward, M.W. Hamblin, D.R. Sibley, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320
- ⁴ R.A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2795
- ⁵ C. Gérard, M-P. Martres, K. Lefèvre, M-C. Miquel, D. Vergé, L. Lanfumey, E. Doucet, M. Hamon, S. El Mestikawy, *Brain Res.*, **1997**, 746, 207
- ⁶ a) C. Gerard, M.P. Martres, K. Lefevre, M.C. Miquel, D. Verge, L. Lanfumey, E. Doucet, M. Hamon, S. El Mestikawy, *Brain Res.*, **1997**, 746, 207; b) F.G. Boess, C. Riemer, M. Bos, J. Bentley, A. Bourson, A.J. Sleight, *Mol. Pharmacol.* **1998**, 54, 577; c) M. Yoshioka, M. Matsumoto, H. Togashi, K. Mori, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1998**, 861, 244
- ⁷ G. Romero, E. Sanchez, M. Pujol, P. Perez, X. Codony, J. Holenz, H. Buschmann, P.J. Pauwels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, 148, 1133
- ⁸ a) C. Riemer, E. Borroni, B. Levet-Trafit, J.R. Martin, S. Poli, R.H. Porter, M. Bos, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1273; b) A. Meneses, *Drug News Perspect.*, **2001**, 14, 396; c) W.D. Hirst, T.O. Stean, D.C. Rogers, D. Sunter, P. Pugh, S.F. Moss, S.M. Bromidge, G. Riley, D.R. Smith, S. Bartlett, C.A. Heidbreder, A.R. Atkins, L.P. Lacroix, L.A. Dawson, A.G. Foley, C.M. Regan, N. Upton, *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, 553, 109; d) C.K. Lieben, A. Blokland, A. Sik, E. Sung, P. Van Nieuwenhuizen, R. Schreiber, *Neuropsychopharmacology*, **2005**, 30, 2169
- ⁹ B. Marcos, F.J. Gil-Bea, W.D. Hirst, M. Garcia-Alloza, M.J. Ramirez, *Eur. J. Neurosci.*, **2006**, 24, 1299
- ¹⁰ L.A. Dawson, H.Q. Nguyen, P. Li, *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, 130, 23
- ¹¹ L.E. Schechter, Q. Lin, D.L. Smith, G. Zhang, Q. Shan, B. Platt, M.R. Brandt, L.A. Dawson, D. Cole, R. Bernotas, A. Robichaud, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33, 1323
- ¹² E.S. Mitchell, J.F. Neumaier, *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108, 320
- ¹³ a) P. Svenningsson, E.T. Tzavara, H. Qi, R. Carruthers, J.M. Witkin, G.G. Nomikos, P. Greengard, *J. Neurosci.*, **2007**, 27, 4201; b) A. Wesolowska, A. Nikiforuk, *Neuropharmacology*, **2007**, 52, 1274
- ¹⁴ A. Fisas, X. Codony, G. Romero, A. Dordal, J. Giraldo, R. Merce, J. Holenz, N. Vrang, R.V. Sorensen, D. Heal, H. Buschmann, P.J. Pawels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, 148, 973
- ¹⁵ a) M. Ruat, E. Traiffort, R. Leurs, J. Tardivel-Lacombe, J. Diaz, J.M. Arrang, J.C. Schwartz, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1993**, 90, 8547 ; b) T.W. Lovenberg, B.M. Baron, J.D. Miller, R.A. Prosser, M.A. Rea, P.E. Foye, M. Racke, A.L. Slone, B.W. Siegel, *Neuron*, **1993**, 11, 449 ; c) J.A. Bard, J. Zgombick, N. Adham, P. Vaysse, T.A. Branchek, R.L. Weinshank, *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 23422

- ¹⁶ a) D.E.A. Heidmann, M.A. Metcalf, R. Kohen and M.W. Hamblin, *J. Neurochem.*, **1997**, 68, 1372; b) J.R. Jasper, A. Kosaka, Z.P. To, D.J. Chang, R.M. Eglen, *Br. J. Pharmacol.*, **1997**, 122, 126; c) D.E.A. Heidmann, P. Szot, R. Kohen, M.W. Hamblin, *Neuropharmacology*, **1998**, 37, 1621
- ¹⁷ P. Vanhoenenacker, G. Haegeman, J.E. Leysen, *Trends in Pharmacological Sciences*, **2000**, 21, 70
- ¹⁸ V. Pittala, L. Salerno, M. Modica, M.A. Siracusa, G. Romeo, *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2007**, 7, 945
- ¹⁹ J.D. Glass, G.H. Grossman, L. Farnbauch, L. Dinardo, *J. Neurosci.*, **2003**, 23, 7451
- ²⁰ a) D.R. Thomas, J.J. Hagan, *Curr. Drugs Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, 3, 81; b) D.R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A.D. Gribble, P. Jeffrey, A.J. Stevens, N.J. Deeks, P.J. Eddershaw, S.H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C.M. Scott, M.J. Hill, D.N. Middlemiss, J.J. Hagan, G.W. Price, I.T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, 139, 705
- ²¹ a) P.B. Hedlund, P.E. Danielson, E.A. Thomas, K. Slanina, M.J. Carson, J.G. Sutcliffe, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, 100, 1375; b) M.R. Guscott, E. Egan, G.P. Cook, J.A. Stanton, M.S. Beer, T.W. Rosahl, S. Hartmann, J. Kulagowski, G. McAllister, *Neuropharmacology*, **2003**, 44, 1031
- ²² D.E. Clark, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8, 927
- ²³ W.M. Pardridge, *J. Cerebr. Blood F. Met.*, **2012**, 32, 1959
- ²⁴ G.E. Amidon, X. He, M.J. Hageman, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, D.J. Abraham Ed., Wiley-Interscience: Hoboken, **2003**, 2, 649
- ²⁵ Y. Landry, J-P. Gies, *Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique*, 2^{ème} édition, Dunod Ed., **2009**
- ²⁶ S.M. Ametamey, M. Honer, P.A. Schubiger, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1501
- ²⁷ H. Becquerel, *Nobel Lecture : On Radioactivity, a New Property of Matter, Physics 1901-1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, **1967**
- ²⁸ M. Curie, *Nobel Lecture : Radium and the New Concepts in Chemistry, Chemistry 1901-1921*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, **1966**
- ²⁹ H.J. Wester, *Pharmaceutical Radiochemistry (I)*, Scintomics Ed., **2010**
- ³⁰ V. Gomez-Vallejo, V. Gaja, J. Kozirowski, J. Llop, *Specific Activity of 11C-Labelled Radiotracers: A Big Challenge for PET Chemists, Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects*, C-H. Hsieh Ed., **2012**
- ³¹ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley Ed., **2008**.
- ³² J.A.K. Howard, V.J. Hoy, D. O'Hagan, G.T. Smith, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12613
- ³³ E. Hess, G. Blessing, H.H. Coenen, S.M. Qaim, *Appl. Radiat. Isot.*, **2000**, 52, 1431
- ³⁴ a) G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, J.D.M. Herscheid, G. Brinkman, A. Hoekstra, *J. Label. Compds. Radiopharm*, **1984**, 21, 1226 ; b) R. Chirakal, G. Firnau, G.J. Schrobilgen, J. McKay, E.S. Garnett, *Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, 35, 401 ; c) M. Constantinou, F.I. Aigbirhio, R.G. Smith, C.A. Ramsden, V.W. Pike, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1780

- ³⁵ D. Le Bars, *Revue de l'ACOMEN*, **1998**, 4, 27
- ³⁶ J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 677
- ³⁷ a) M.J. Adam, B.F. Abeysekaera, T.J. Ruth, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1984**, 21, 1227; b) H.H. Coenen, S.M. Moerlein, *J. Fluorine Chem.*, **1987**, 36, 63
- ³⁸ F. Dolle, S. Demphel, F. Hinnen, D. Fournier, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1998**, 41, 105
- ³⁹ a) M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bisa, J.R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.*, **1992**, 43, 989; b) E.F.J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P.H. Elsinga, W. Vaalburg, *Appl. Radiat. Isot.*, **1999**, 51, 389
- ⁴⁰ J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 677
- ⁴¹ H. Teare, E.G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S.K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6821
- ⁴² E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science*, **2011**, 334, 639
- ⁴³ a) H.H. Coenen, Progress in Radiopharmacy Development in Nuclear Medicine, *New radiohalogenation methods: An overview*, M. Cox, L. Sambson, Eds., **1986**, 196; b) M.R. Kilbourn, *Fluorine-18 Labelling of Radiopharmaceuticals*, Nuclear Science Series NAS-NS-3203, National Academy Press Washington D.C., **1990**
- ⁴⁴ D. Le Bars, *J. Fluorine. Chem.*, **2006**, 127, 1488
- ⁴⁵ G. Angelini, M. Speranza, A.P. Wolf, C.Y. Shiue, J.S. Fowler, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1984**, 21, 1223
- ⁴⁶ K. Hamacher, W. Hamkens, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46, 911
- ⁴⁷ R. Gail, H.H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, 45, 105
- ⁴⁸ B. Wang, R.L. Cerny, S. Uppaluri, J.J. Kempinger, S.G. DiMagno, *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131, 1113
- ⁴⁹ V.W. Pike, F.I. Aigbirhio, *J. Label. Compds. Radiopharm.*, **1995**, 37, 103
- ⁵⁰ Lee, J.M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 17456
- ⁵¹ D Le Bars, C. Lemaire, N. Ginovart, A. Plenevaux, J. Aerts, C. Brihay, W. Hassoun, V. Leviel, P. Mekhsian, D. Weissmann, J.F. Pujol, A. Luxen, D. Comar, *Nuclear Medicine and Biology*, **1998**, 25, 343
- ⁵² O. De Dreuille, P. Maszelin, H. Foehrenbach, G. Bonardel et J.F. Gaillard, Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie*, Elsevier, Ed., 35-310-A-10, **2002**
- ⁵³ V. Parikh, W.M. Welch, A.W. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 269
- ⁵⁴ R. Perrone, F. Berardi, N.A. Colabufo, E. Lacivita, M. Leopoldo, V. Tortorella, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 646

- ⁵⁵ M. Leopoldo, E. Lacivita, M. Contino, N.A. Colabufo, F. Berardi, and R. Perrone, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4214
- ⁵⁶ P. Holmberg, D. Sohn, R. Leideborg, P. Caldirola, P. Zlatoidsky, S. Hanson, N. Mohell, S. Rosqvist, G. Nordvall, A.M. Johansson, R. Johansson, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 3927
- ⁵⁷ J.M. Vela hernandez, A.T. Jover, H.H. Buschmann, L. Romero-Alonso, WO 2008/000495, **2008**
- ⁵⁸ A. Brenchat, M. Rocasalbas, D. Zamznillo, M. Hamon, J.M. Vela, L. Romero, *Adv. Pharmacol. Sci.*, **2012**, *2012*, 1
- ⁵⁹ E.S. Vermeulen, A.W. Schmidt, J.S. Sprouse, H.V. Wikström, C.J. Grol, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5365
- ⁶⁰ I.T. Forbes, S. Dabbs, D.M. Duckworth, A.J. Jennings, F.D. King, P. J. Lovell, A.M. Brown, L. Collin, J.J. Hagan, D.N. Middlemiss, G.J. Riley, D.R. Thomas, N. Upton, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 655
- ⁶¹ P.J. Lovell, S.M. Bromidge, S. Dabbs, D.M. Duckworth, I.T. Forbes, A.J. Jennings, F.D. King, D.N. Middlemiss, S.K. Rahman, D.V. Saunders, L.L. Collin, J.J. Hagan, G.J. Riley, D.R. Thomas, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 342
- ⁶² D.R. Thomas, S. Melotto, M. Massagrande, A.D. Gribble, P. Jeffrey, A.J. Stevens, N.J. Deeks, P.J. Eddershaw, S.H. Fenwick, G. Riley, T. Stean, C.M. Scott, M.J. Hill, D.N. Middlemiss, J.J. Hagan, G.W. Price, I.T. Forbes, *Br. J. Pharmacol.*, **2003**, *139*, 705
- ⁶³ I.T. Forbes, D.G. Cooper, E.K. Dodds, S.E. Douglas, A.D. Gribble, R.J. Ife, A.P. Lightfoot, M. Meeson, L.P. Campbell, T. Coleman, G.J. Riley, D.R. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1055
- ⁶⁴ C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *42*, 533
- ⁶⁵ C. Kikuchi, T. Ando, T. Watanabe, H. Nagaso, M. Okuno, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2197
- ⁶⁶ C. Kikuchi, T. Hiranuma, M. Koyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 2549
- ⁶⁷ M.L. Lopez-Rodriguez, E. Porras, B. Benhamu, J.A. Ramos, M.J. Morcillo, J.L. Lavandera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1097
- ⁶⁸ T. Linnanen, M. Brisander, L. Unelius, S. Rosqvist, G. Nordvall, U. Hacksell, A.M. Johansson, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1337
- ⁶⁹ a) A.T Jover, S.Y. Minguez, J.M. Prio, L.R. Alonso, A.D. Zueras, H.H. Buschmann, *US 2006/142332*, **2006** ; b) A.T Jover, J.M. Prio, S.Y. Minguez, M.G. Lopez, A.D. Zueras, L.R. Alonso, H.H. Buschmann, *WO 2006/018308*, **2006** ; c) A.T Jover, J.M. Prio, S.Y. Minguez, M.G. Lopez, A.D. Zueras, L.R. Alonso, H.H. Buschmann, *WO 2006/018309*, **2006** ; d) A.T Jover, S.Y. Minguez, J.M. Prio, L.R. Alonso, A.D. Zueras, H.H. Buschmann, *US 2006/142321*, **2006**
- ⁷⁰ P.Zajdel, K. Marciniec, A. Maślankiewicz, M.H. Paluchowska, G. Satała, A. Partyka, M. Jastrzębska-Więsek, D. Wróbel, A. Wesołowska, B. Duszyńska, A.J. Bojarski, M. Pawłowski, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 6750

- ⁷¹ M.R. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, S. Obayashi, K. Suzuki, T. Suhara, *J. Labelled Compd. Rad.*, **2002**, *45*, 857
- ⁷² J. Andries, L. Lemoine, D. Le Bars, L. Zimmer, T. Billard, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 3455
- ⁷³ M.M. Herth, H.D. Hansen, A. Ettrup, A. Dyssegaard, S. Lehel, J. Kristensen, G.M. Knudsen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 4574
- ⁷⁴ E. Badarau, F. Suzenet, A.J. Bojarski, A-L. Fînaru, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 1600
- ⁷⁵ B. Volk, J. Barkóczy, E. Hegedus, S. Udvari, I. Gacsályi, T. Mezei, K. Pallagi, H. Kompagne, G. Lévy, A. Egyed, L.G. Hársing, Jr., M. Spedding, G. Simig, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2522
- ⁷⁶ L. Zoute, G. Kociok-Kohn, C.G. Frost, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2491
- ⁷⁷ V. Loukas, C. Noula, G. Kokotos, *J. Peptide Science*, **2003**, *9*, 312
- ⁷⁸ D. Misti, G. Zappia, G.D. Monache, *Synthesis*, **1999**, *5*, 873
- ⁷⁹ D.A. Evans, T.C. Britton, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6141
- ⁸⁰ J.R. Harrison, P. O'Brien, *Synthetic Communication*, **2001**, *31*, 1155
- ⁸¹ R.A. Glennon, M. Lee, J.B. Rangisetty, M. Dukat, B.L. Roth, J.E. Savage, A. McBride, L. Rauser, S. Hufeisen, D.K.H. Lee, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1011
- ⁸² C. Mattsson, C. Sonesson, A. Sandhal, H.E. Greiner, M. Gassen, J. Plaschke, J. Leibrock, H. Boettcher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4230
- ⁸³ Y. Tsai, M. Dukat, A. Slassi, N. MacLean, L. Demchyshyn, J.E. Savage, B.L. Roth, S. Hufeisen, M. Lee, R.A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2295
- ⁸⁴ D.C. Cole, J.R. Stock, W.J. Lennox, R.C. Bernotas, J.W. Ellingboe, S. Boikess, J. Coupet, D.L. Smith, L. Leung, G-M. Zhang, X. Feng, M.F. Kelly, R. Galante, P. Huang, L.A. Dawson, K. Marquis, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, L.E. Schechter, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 5535
- ⁸⁵ G. Romero, E. Sanchez, M. Pujol, P. Perez, X. Codony, J. Holenz, H. Buschmann, P.J. Pauwels, *Br. J. Pharmacol.*, **2006**, *148*, 1133
- ⁸⁶ L.E. Schechter, Q. Lin, D.L. Smith, G. Zhang, Q. Shan, B. Platt, M.R. Brandt, L.A. Dawson, D. Cole, R. Bernotas, A. Robichaud, S. Rosenzweig-Lipson, C.E. Beyer, *Neuropsychopharmacology*, **2008**, *33*, 1323
- ⁸⁷ A. J. Sleight, F. G. Boess, M. Bos, B. Levet-Trafit, C. Riemer, A. Bourson, *Br. J. Pharmacol.*, **1998**, *124*, 556
- ⁸⁸ S.M. Bromidge, A.M. Brown, S.E. Clarke, K. Dodgson, T. Gager, H.L. Grassam, P.M. Jeffrey, G.F. Joiner, F.D. King, D.N. Middlemiss, S.F. Moss, H. Newman, G. Riley, C. Routledge, P. Wyman, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 202
- ⁸⁹ R.A. Glennon, M. Lee, J.B. Rangisetty, M. Dukat, B.L. Roth, J.E. Savage, A. McBride, L. Rauser, S. Hufeisen, D.K.H. Lee, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1011

- ⁹⁰ a) H.J. Kim, M.R Doddareddy, H. Choo, Y.S. Cho, K.T. No, W-K. Park, A. Nim Pae, *J. Chem. Inf. Model.*, **2008**, *48*, 197; b) M.L. López-Rodríguez, B. Benhamú, T. de la Fuente, A. Sanz, L. Pardo, M. Campillo, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4216; c) J. Holenz, R. Mercè, J.L. Díaz, X. Guitart, X. Codony, A. Dordal, G. Romero, A. Torrens, J. Mas, B. Andaluz, S. Hernández, X. Monroy, E. Sánchez, E. Hernández, R. Pérez, R. Cubí, O. Sanfeliu, H. Buschmann, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1781 ; d) A.V. Ivachtchenko, E.S. Golovina, M.G. Kadieva, V.M. Kysil, O.D. Mitkin, S.E. Tkachenko, I.M. Okun, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 8161
- ⁹¹ A. Slassi, L. Edwards, A. O'Brien, T. Xin, R.G. Hirons, *WO 2000/063203*, **2000**
- ⁹² M. Ahmed, C.N. Johnson, M.C. Jones, G.J. MacDonald, S.F. Moss, M. Thompson, C.E. Wade, D. Witty, *WO 2003/080580*, **2003**
- ⁹³ a) M.G. Kelly, D.C. Cole, US Patent 2004/192749, 2004 b) M.G. Kelly, D.C. Cole, *WO 2002/036562*, **2006**
- ⁹⁴ S.M. Bromidge, S.E. Clarke, T. Gager, K. Griffith, P. Jeffrey, A.J. Jennings, G.F. Joiner, F.D. King, P.J. Lovell, S.F. Moss, H. Newman, G. Riley, D. Rogers, C. Routledge, H. Serafinowska, D.R. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 55
- ⁹⁵ A.D. Gee, L. Martarello, C.N. Johnson, D.R. Witty, *WO 2006/053785*, **2006**
- ⁹⁶ S.Tang, M. Verdurand, B. Joseph, L. Lemoine, A. Daoust, T. Billard, G. Fournet, D. Le Bars, L. Zimmer, *Nucl. Med. Biol.*, **2007**, *34*, 995
- ⁹⁷ F.Liu, V.J. Majo, J. Prabhakaran, M.S. Milak, J. John Mann, R.V. Parsey, J.S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 5255
- ⁹⁸ L. Zhang, A. Villalobos, D. Anderson, E. Beck, L. Blumberg, T. Bocan, B. Bronk, L. Chen, C. Brown-Proctor, S. Grimwood, S. Heck, M. Skaddan, T. McCarthy, K. Zasadny, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, S292 (special issue 19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences)
- ⁹⁹ a) à partir de fluorure de sulfonyl : L.H. Frye, E.L. Sullivan, K.P. Cusack, J.M. Funaro, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 697 ; G.J. MacDonald, M. Thompson, *WO 2004/080986*, **2004** ; b) à partir de chlorure de sulfonyl : H. Gilman, R.E. Fothergill, *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, *51*, 3501
- ¹⁰⁰ P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F.F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V.A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4302
- ¹⁰¹ a) K. Kopp, S. Wunderlich, P. Knochel, *Chem. Comm.*, **2007**, 2075 ; b) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333
- ¹⁰² L.L. Frye, E.L. Sullivan, K.P. Cusack, J.M. Furano, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 697
- ¹⁰³ a) W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2696 ; b) J.M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4423, c) H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6239

- ¹⁰⁴ a) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, *Synlett*, **2003**, 3, 361 ; b) D.C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C.H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2870 ; c) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5608
- ¹⁰⁵ L.M. Harwood, M. Julia, G. Le Thuillier, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2483
- ¹⁰⁶ B. Liu, R.S. Shetty, K.K. Moffett, M.J. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1680
- ¹⁰⁷ a) Ethylène glycol : F.Y. Kwong, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3517 ; A. Billington, N.M. Clayton, D.A. Stevens, *WO 2008/116816*, **2008** ; b) Phénanthroline : Y. Feng, X. Zhao, J. Wang, F. Zheng, H. Xu, *Chin. J. Chem.*, **2009**, 27, 2423 ; c) Dérivés de l'anthracène : D.J.C. Prasad, G. Sekar, *Synthesis*, **2010**, 1, 79 ; d) Ligand triopod : Y.J. Cheng, H.H. Chen, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5609 ; e) Sans ligand : Q. Zhao, L. Li, Y. Fang, D. Sun, C. Li, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 459 ; V.K. Akkilagunta, V.P. Reddy, K.R. Ra, *Synlett*, **2010**, 8, 1260 ; Y.S. Feng, Y.Y. Li, L. Tang, W. Wu, H.J. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2489 ; E. Sperotto, G.P.M. Van Klink ; J.G. De vries, G. Van Koten, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5625
- ¹⁰⁸ a) N. B. Kondratenko, A. A. Kolomejcev, B. O. Mogilevskaya, N. M. Varlamova, L. M. Yagupolskii, *Zh. Org. Khim. (Rus.)*, **1986**, 22, 1721 ; b) A. S. Guram, R. A. Rennels, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed*, **1995**, 34, 1348
- ¹⁰⁹ D. W. Old, J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 9722
- ¹¹⁰ J-F. Marcoux, S. Wagaw, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1568
- ¹¹¹ D. Zim, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2413
- ¹¹² T.H.M. Jonckers, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemièrre, G. Rombouts, L. Pieters, A. Haemers, R.A. Dommissie, *Synlett*, **2003**, 5, 615
- ¹¹³ B.J. Tardiff, M. Stradiotto, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 21, 3970
- ¹¹⁴ Q. Dai, W. Gao, D. Liu, L.M. Kapes, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3928
- ¹¹⁵ a) J.P. Wolfe, S.L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6359 ; b) M.B. Bertrand, M.L. Leathen, J.P. Wolfe, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 457
- ¹¹⁶ Q. Chen, T. Ogata, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6586
- ¹¹⁷ A.M. Venkatesan, O.D. Santos, M. Asselin, G.T. Grosu, D.A. Evrard, R.E. Mewshaw, K. Meagher, *US 2009/0054454*, **2009**
- ¹¹⁸ P.C. Ting, R.G. Aslanian, J. Cao, D.W. Kim, R. Kuang, G. Zhou, R.J. Herr, A.J. Zych, J. Yang, H. Wu, N. Zorn, *WO 2008/115381*, **2008**
- ¹¹⁹ S.A. Boyd, S. Miller, A. Thomas, R. Xu, Y. Lehuierou, I. Gunawardana, G. Zhang, J. Demeese, M. McLaughlin, M. Yanik, M.L. Jr Luper, I.C. Jacobson, E.D. Thorsett, F.S. Farouz, R.A. Kasar, *WO 2005/016883*, **2005**
- ¹²⁰ G.W. Muller, R.S.C. Chen, *WO 2008/033567*, **2008**
- ¹²¹ C.G. Diefenbacher, T.A. Engler, H.Y. Li, S. Malhotra, J.S. Sawyer, Y. Wang, *WO 2006/052568*, **2006**

- ¹²² N.P. Barton, B.R. Bellenie, A.T. Doran, A.J. emmons, J.P. Heer, C.M. Salvagno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 528
- ¹²³ M. Yoshida, N. Sakauchi, A. Sato, *US 2011/034464*, **2011**
- ¹²⁴ a) W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu, Q-X. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7295 ; b) X. Wang, A. Guram, M. Ronk, J.E. Milne, J.S. Tedrow, M.M. Faul, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 7 ; c) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4987
- ¹²⁵ G. Burton, P. Cao, G. Li, R. Rivero, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4373
- ¹²⁶ I.G.C. Coutts, M. Hamblin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, *23*, 2445
- ¹²⁷ S.D. Kim, D. Ka, I.S. Chung, S.Y. Kim, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 3023
- ¹²⁸ D.S. Surry, S.L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 27
- ¹²⁹ T. Kimura, N. Takahashi, M. Sasage, T. Namauo, S. Ogawa, R. Sato, *J. Sulf. Chem.*, **2009**, *30*, 377
- ¹³⁰ K.S. Ravikumar, J-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3141
- ¹³¹ a) DMF : C.J. Lunniss, A.W.J. Cooper, C.D. Eldred, M. Kranz, M. Lindvall, F.S. Lucas, M. Neu, A.G.S. Preston, L.E. Ranshaw, A.J. Redgrave, J.E. Robinson, T.J. SHipley, Y.E. Solanke, D.O. Somers, J.O. Wiseman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 1380 ; b) MeOH/H₂O : D. Sikazwe, M.L. Bondarev, M. Dukat, J.B. Rangisetty, B.L. Roth, R.A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5217
- ¹³² a) NaIO₄ : O. Soria-Arteche, R. Castillo, A. Hernandez-Campos, M. Hurtado de la Pena, G. Navarrete-Vazquez, J.L. Medina-Franco, K. Gomez-Flores, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2005**, *49*, 353 ; b) NMO, OsO₄ : W. Priebe, G. Gryniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7353 ; « Mo » : K. Jeyakumar, R.D. Chakravarthy, D.K. Chand, *Catalysis Communications*, **2009**, *10*, 1948
- ¹³³ J.A. Kozlowski, W. Yu, M.K.C. Wong, S-H. Kim, L. Tong, B.J. Lavey, B.B. Shankar, D-Y. Yang, R. Feltz, A.M. Kosinski, G. Zhou, R.K. Rizvi, C. Dai, L. Fire, V.M. Girijavallabhan, D. Li, J. Popovici-Muller, J.E. Richard, K.E. Rosner, M.A. Siddiqui, L. Yang, *WO 2010/054279*, **2010**
- ¹³⁴ a) M. von Wantoch Rekowski, A. Pyyriochou, N. Papapetropoulos, A. Stossel, A. Papapetropoulos, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 1288 ; b) F.D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 839
- ¹³⁵ H. Schirock, Y. Li-Sommer, M. Brands, M. Lobell, A. Tersteegen, H. Himmel, K-H. Schlemmer, D. Lang, K. Petersen, M. Renz, D. Mumberg, J. Hoffmann, G. Siemeister, U. Bömer, *WO 2009/033581*, **2009**
- ¹³⁶ C. Sheng, H. Xu, W. Wang, Y. Cao, G. Dong, S. Wang, X. Che, H. Ji, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3531
- ¹³⁷ a) Y. Yamazaki, S. Ogawa, K. Shibuya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1911 ; b) W. Chen, Y. Huang, S.R. Gundala, H. Yang, M. Li, P.C. Tai, B. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 1617
- ¹³⁸ W-B. Chen, G-Y. jin, *Heteroatom Chemistry*, **2001**, *12*, 151
- ¹³⁹ J.D. Wilden, *J. of Chem. Res.*, **2010**, 541

- ¹⁴⁰ K.S. Feldman, A.Y. Nuriye, J. Li, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5042
- ¹⁴¹ D. Font, A. Linden, M. Heras, J.M. Villalgordo, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1433
- ¹⁴² H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6239
- ¹⁴³ J.M. Baskin, Z. Wang, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4423
- ¹⁴⁴ W. Zhu, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2696
- ¹⁴⁵ S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, L.M. Parisi, R. Bernini, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5608
- ¹⁴⁶ K. Garves, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3273
- ¹⁴⁷ M. Miura, H. Hashimoto, K. Itoh, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 975
- ¹⁴⁸ a) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15292, b) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 95, c) S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3345, d) C.M. Rao Volla, S.R. Dubbaka, P. Vogel, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 504
- ¹⁴⁹ X. Zhou, J. Luo, J. Liu, S. Peng, G-J. Deng, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1432
- ¹⁵⁰ A. Myers, D. Tanaka, M.R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11250
- ¹⁵¹ a) J. Liu, X. Zhou, H. Rao, F. Xiao, C-J. Li, G-J. Deng, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 7996, b) R. Chen, S. Liu, X. Liu, L. Yang, G-J. Deng, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7675, c) M. Wu, J. Luo, F. Xiao, S. Zhang, G-J. Deng, H-A. Luo, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 335, d) W. Chen, X. Zhou, F. Xiao, J. Luo, G-J. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 4347
- ¹⁵² a) B. Liu, Q. Guo, Y. Cheng, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 13415, b) M. Wang, D. Li, W. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1926
- ¹⁵³ K. Sato, T. Okoshi, *EP 0405389 A1*, **1990**
- ¹⁵⁴ C. Zhou, Q. Liu, R. Zhang, X. Fu, C. Duan, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10468
- ¹⁵⁵ a) S. Sévigny, P. Forgione, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 2256 ; b) S. Sévigny, P. Forgione, *New. J. Chem.*, **2013**, 37, 589
- ¹⁵⁶ D.H. Ortgies, A. Barthelme, S. Aly, B. Desharnais, S. Rioux, P. Forgione, *Synthesis*, **2013**, 45, 694
- ¹⁵⁷ a) Revues sur l'effet césium : A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, **1991**, 161, 37 ; b) C. Galli, *Organic Preparations and procedures int.*, **1992**, 24, 285
- ¹⁵⁸ a) A. S. Manoso, P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7449 ; b) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13793
- ¹⁵⁹ J.F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1534
- ¹⁶⁰ M.J. Brown, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 8610
- ¹⁶¹ T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10060
- ¹⁶² D.A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. Garcia-Fortanet, T. Kinzel, S.L. Buchwald, *Science*, **2009**, 325, 1661
- ¹⁶³ P.S. Fier, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 10795

- ¹⁶⁴ a) J.F. Hartwig, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1936 ; b) A. Muci, S.L. Buchwald, *Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation*, in *Topics in Current Chemistry*, vol. 219, N. Miyaura Ed. ; Springer-Verlag : Berlin, **2001**, 131-209
- ¹⁶⁵ M.S. Driver, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8232
- ¹⁶⁶ K.I. Fujita, M. Yamashita, F. Pushmann, M.M. Alvarez-Falcon, C.D. Incarvito, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6504
- ¹⁶⁷ M.S. Singh, *Advanced Organic Chemistry: Reactions And Mechanisms*, Pearson Education, 2004, p 528
- ¹⁶⁸ H. Teare, E.G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S.K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6821
- ¹⁶⁹ E. Lee, A.S. Kamlet, D.C. Powers, C.N. Neumann, G.B. Boursalian, T. Furuya, D.C. Choi, J.M. Hooker, T. Ritter, *Science*, **2011**, *334*, 639
- ¹⁷⁰ A.S. Kamlet, C.N. Neumann, E. Lee, S.M. Carlin, C.K. Moseley, N. Stephenson, J.M. Hooker, T. Ritter, *PLOS One*, **2013**, *8*, 1
- ¹⁷¹ J.K. Stille, K.S.Y. Lau, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 434
- ¹⁷² a) S.L. Fraser, M.Y. Antipin, V.N. Khroustalyov, V.V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4769 ; b) M.C. Pilon, V.V. Grushin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 1774
- ¹⁷³ W.J. Marshall, D.L. Thorn, V.V. Grushin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 5427
- ¹⁷⁴ D.C. Roe, W.J. Marshall, F. Davidson, P.D. Soper, V.V. Grushin, *Organometallics*, **2000**, *19*, 4575
- ¹⁷⁵ V.V. Grushin, *Organometallics*, **2000**, *19*, 1888
- ¹⁷⁶ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12644
- ¹⁷⁷ J. Yin, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043
- ¹⁷⁸ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 918
- ¹⁷⁹ V.D. Yandulov, N.T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1342
- ¹⁸⁰ C.H. Burgos, T.E. Barder, X. Huang, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4321
- ¹⁸¹ V.V. Grushin, W.J. Marshall, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4997
- ¹⁸² B.P. Fors, D.A. Watson, M.R. Biscoe, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13552
- ¹⁸³ T.E. Barder, S.D. Walker, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685
- ¹⁸⁴ C.R. Landis, T.K. Firman, D.M. Root, T. Cleveland, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1842
- ¹⁸⁵ R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley : Hoboken, **2005**
- ¹⁸⁶ a) J. Cardinale, J. Ermet, F. Kügler, A. Helfer, H.H. Coenen, *Studies on Pd-catalytic nucleophilic ¹⁸F-fluorination of aryl triflate*, poster, *19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Amsterdam, **2011** ; b) J. Cardinale, J. Ermet, F. Kügler, A. Helfer, M.R. Brandt, H.H. Coenen, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2012**, *55*, 450

- ¹⁸⁷ S.V. Selivanova, F. Combe, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, *Palladium catalyzed nucleophilic radiofluorination of aromatic compounds*, poster, *19th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences*, Amsterdam, **2011**
- ¹⁸⁸ L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 17, 2853
- ¹⁸⁹ C.F. Lemaire, J.J. Aerts, S. Voccia, L.C. Libert, F. Mercier, D. Goblet, A.R. Plenevaux, A.J. Luxen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3161

Titre : Synthèse et radiomarquage de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₆ et 5-HT₇ pour la tomographie par émission de positons

Résumé : Le développement de radiotraceurs (¹⁸F) des récepteurs de la sérotonine 5-HT₆ et 5-HT₇ pour l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons) permettrait d'étudier la fonction et l'implication de ces récepteurs dans des maladies neurodégénératives telles que la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer. A partir des structures et pharmacophores déjà décrits dans la littérature, nous nous sommes orientés vers des dérivés pyrrolidiniques pour les récepteurs 5-HT₇ et quinolines pour les récepteurs 5-HT₆.

7 radioligands des récepteurs 5-HT₇ marqués au fluor 18 ont pu être étudiés par autoradiographie et imagerie μTEP sur le rat et ont montrés des fixations intéressantes, mais avec une sélectivité moyenne du récepteur.

16 ligands du récepteur 5-HT₆ ont été synthétisés et 4 d'entre eux ont été radiomarqués afin d'identifier le **2FNQ1P** comme radioligand sélectif vis-à-vis du récepteur 5-HT_{2A} (principal récepteur en compétition). Les premières images TEP réalisées sur le chat ont montrées un marquage sélectif dans les zones cérébrales riches en 5-HT₆.

La poursuite des études biologiques menées en collaboration avec le CERMEP – Imagerie du vivant permettront d'approfondir les caractéristiques de ces nouveaux radioligands synthétisés.

Mots clés : Tomographie par émission de positon, synthèse organique, quinoline, pyrrolidine, radiomarquage, fluor 18, sérotonine, 5-HT₆, 5-HT₇, autoradiographie

Title : Synthesis and radiolabeling of 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonergic receptor ligands for Positron Emission Tomography

Summary : Development of fluorine 18 labeled radiotracer of 5-HT₆ and 5-HT₇ receptors for PET imaging (positron emission tomography) allows the study of those receptors in various neurodegenerative diseases such as schizophrenia and Alzheimer disease. Description of structures and pharmacophores in literature led to pyrrolidine derivatives for 5-HT₇ receptors and quinolines for 5-HT₆.

After their synthesis, 7 radioligands of 5-HT₇ receptors have been studied by autoradiography and μPET. These radioligands have shown interesting binding on rat, with more or less selectivity for the receptor.

14 ligands of 5-HT₆ receptors have been synthesized and 4 have been radiolabeled to select 2FNQ1P as a selective radioligand toward 5-HT_{2A}. First PET images on cat have shown a selective binding in 5-HT₆ rich area in brain.

Pursue of biological studies, in collaboration with CERMEP – Imagerie du vivant will give more information on those new radioligands.

Key words : positron emission tomography, organic synthesis, quinoline, pyrrolidine, radiolabeling, fluorine 18, serotonin, 5-HT₆, 5-HT₇, autoradiography